

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
KEIMZAHLSCHWANKUNGEN IM URIN
WÄHREND DER MIKTION UND DEN EINFLUSS
EINER GESTEIGERTEN DIURESE AUF DIE
BAKTERIURIE

Jutta Salfner

—
1973
—

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE KEIMZAHLSCHWANKUNGEN IM URIN

WÄHREND DER MIKTION UND

DEN EINFLUSS EINER GESTEIGERTEN DIURESE

AUF DIE BAKTERIURIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jutta Galfner

aus

Leverkusen

1973

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.med. Werner Lang

Mitberichterstatter: Professor Dr.med. H. Schwiegl

Dekan: Professor Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. April 1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Vergleicht man einmal die Häufigkeit des Vorkommens der Pyelonephritis mit der Unsicherheit bei ihrer diagnostischen Erfassung, so wird verständlich, daß in den vergangenen Jahren in zahlreichen Veröffentlichungen und Symposien immer wieder versucht wurde, anhand von neuen Untersuchungstechniken ein zuverlässiges diagnostisches Kriterium zu finden.

In 10 - 20 % der Autopsien, so wird es übereinstimmend von mehreren Autoren (17,35,43,45) angegeben, finden sich pyelonephritische Veränderungen, von denen nur ein Fünftel zu Lebzeiten diagnostiziert wurden. Unter der Vielzahl der Symptome und Befunde, die auf eine Pyelonephritis hinweisen können, findet sich weder ein pathognomonisches Zeichen, noch kann eine Pyelonephritis bei Fehlen eines bestimmten pathologischen Befundes ausgeschlossen werden. Die Diagnostik der Pyelonephritis basiert bis heute auf der Zusammenschau mehrerer Symptome und Untersuchungsergebnisse, die, jedes für sich, unspezifisch sind. Dabei bietet die Erkennung der häufig symptomarm verlaufenden Pyelonephritis, so lange noch keine Dekompensation der Nierenleistung eingetreten ist, ein besonderes Problem. Auch der Nachweis von Bakterien aus Katheterurin allein gestattet nicht die Entscheidung, ob eine pyelonephritische Erkrankung vorliegt. (12,13,20,41).

Seit der Einführung der quantitativen Keimdiagnostik aus dem Urin durch Marple (36) ist das Spektrum der Untersuchungsmöglichkeiten um ein Kriterium bereichert worden, das heute als dasjenige von größter Aussagekraft betrachtet wird(14,21,22,27,30,47). Als Darstellung von Art und Ausmaß des die Pyelonephritis (PN) auslösenden Agens leistet die Keimzahlbestimmung wohl den wichtigsten Beitrag zur Früherkennung und Therapie der PN, bevor sich morphologische Veränderungen der Niere in Labor- und Röntgenbefunden manifestieren. Dies gilt in besonderem Maße für die Erfassung der nicht selten vorkommenden asymptomatischen Bakteriurie(11,21,27,47), die als echte Harnwegsinfektion Ausdruck einer bereits bestehenden stummen bzw. Vorläufer einer klinisch manifesten PN sein kann(16). Ihr Vorkommen wird von verschiedenen Autoren zwischen 1 und 19 %, je nach Kollektiv, angegeben(3,16,21,22,24,48). Andererseits wird es möglich, auf Grund der quantitativen Keimdiagnostik die Indikation zur antibiotischen Therapie strenger zu stellen. So berichten z.Bsp. Boshell u.a.(3) über 24 schwangere Frauen, die Antibiotika wegen eines vermeintlichen Harnwegsinfektes erhielten, wobei nur in 6 Fällen eine pathologische Urinkeimzahl gefunden wurde.

Ist jedoch ein Harnwegsinfekt als solcher diagnostiziert, und eine gezielte antibiotische Behandlung eingeleitet, so ermöglicht es die Keimzahlbestimmung aus dem Urin, den Therapieerfolg zu kontrollieren und gegebenenfalls eine Resi-

stenzentwicklung der Bakterien rechtzeitig zu erfassen.

So aussagefähig der Keimgehalt des Urins bei der akuten PN sowie bei der asymptomatischen Bakteriurie ist, so problematisch zeigt sich die Erfassung der chronischen PN und der chronisch rezidivierenden PN. Gerade diese ebenfalls häufig symptomlosen Verlaufsformen neigen besonders zu einer geringgradigen Bakteriurie(4,27,28,30,39,46), die von einer Kontamination des Urins oftmals nicht zu unterscheiden ist.

Ein weiteres Problem stellt sich bei der Frage der Uringewinnung. Die früher weithin geübte Katheterisierung galt als die einzige Methode, Urin zu gewinnen, der, von Kontaminationskeimen frei, eine Aussage über den wahren Keimgehalt des Blasenurins erlaubte. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß diese Art der Uringewinnung keineswegs die Möglichkeit einer Verunreinigung verhinderte(1,12,13,38,41). Darüber hinaus wurde in zahlreichen Veröffentlichungen immer wieder vor der Anwendung dieser Methode gewarnt, da sie, selbst lege artis durchgeführt, in 3 -9 % der Fälle einen Harnwegsinfekt setzt(2,6,12,20,23,36,50).

Heute wird im allgemeinen zur Keimzahlbestimmung Mitteldstrahlurin (MS-Urin) verwendet, da in mehreren Studien eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Katheterurin nachgewiesen wurde(10,14,18,21,22,38,42,44). Der wesentliche Vorteil dieser Methode liegt in ihrer völligen Unschädlichkeit, die es erlaubt, sowohl bei dem ge-

ringsten Verdacht auf einen Harnwegsinfekt, als auch zur Vorsorgeuntersuchung bei prädisponierten Personengruppen (z.Bsp. Diabetiker, Schwangere) eine Bestimmung des Urin-keimgehaltes ohne Gefährdung des Patienten durchzuführen. Wie bereits erwähnt, eignet sich dieses Verfahren auch gerade bei der Überwachung von chronisch rezidivierenden Pyelonephritiden sowie zur Kontrolle der antibiotischen Therapie.

Dies sind Vorteile, die die vielerorts propagierte Technik der suprapubischen Blasenpunktion entbehrt, wenngleich bei dieser Methode das Problem der Kontamination ganz entfällt.

Um den Anteil der Kontaminationskeime bei der Gewinnung von Mittelstrahlurin besonders bei weiblichen Patienten möglichst gering zu halten, wurden mannigfaltige Methoden angegeben, die sowohl die Vorbereitung des Patienten als auch die Urinsammlung selbst betrafen(3,7,11,14,26,32,40,48,50). Auf Grund der physiologischen Keimbeseidlung der Urethra(7,38) kann jedoch auch bei großem Arbeitsaufwand ein steriler Mittelstrahlurin selbst bei gesunden Personen nicht immer gewonnen werden. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache hat sich heute unter den verschiedenen Auffassungen bei der Unterscheidung zwischen echtem Harnwegsinfekt und Kontamination im MS-Urin (14,37,42,47,50) folgende Einteilung nach Kass(20) allgemein durchgesetzt(5,7,15,19,25,31,32,34,38):

- a) <10 000 Keime/ml : Urinkontamination
- b) 10 000 - 100 000 Keime/ml : fraglich signifikante Bakteriurie
- c) >100 000 Keime/ml : Harnwegsinfekt

Es darf dabei allerdings nicht übersehen werden, daß diese Grenzen durch Kass statistisch ermittelt wurden(16) und durch andere Autoren teilweise nicht bestätigt werden konnten(9,14,42). Es wurde insbesondere der Bereich der fraglichen Signifikanz in Frage gestellt(42). Kass selbst gibt jedoch an, daß 5 % der von ihm erfassten Patienten einen Keimgehalt von unter 10^5 /ml aufwiesen, obwohl bei ihnen ein Harnwegsinfekt bekannt war. Die Gruppe der fraglich signifikanten Bakteriurie umfaßt chronische PN, Restbakteriurie und Kontamination, ohne daß im Einzelfall eine Entscheidung über die Zuordnung der Bakterien getroffen werden kann.

Die Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen Infektion und Verunreinigung durch Identifizierung der nachgewiesenen Bakterien wurde von manchen Autoren widerlegt(30,32,47), da "fast jeder im Urin gefundene Erreger sowohl bei Kontamination als auch bei Harnwegsinfekten vorkommen kann"(30). Über die Ursache der Bakteriurie gibt eher die Anzahl der Keimarten Aufschluß. So stellte Hirsch(15) fest, daß bei einer echten Bakteriurie in 79 % eine Keimart allein, in 21 % zwei Keimarten anzutreffen sind, während bei einer Kontamination in 93 % mehrere Keimarten gleichzeitig nach-

gewiesen werden können.

Der Begriff des MS - Morgenurins, auf den sich die Kass'sche Einteilung bezieht, ist in keiner Weise exakt definiert. Wollte man wirklich gleiche Versuchsbedingungen schaffen, so müßte zunächst einmal erreicht werden, daß

- 1) der Blaseninhalt unmittelbar vor der Miktion bei allen Versuchspersonen etwa gleich groß ist,
- 2) die Zeit der Urinansammlung in der Blase annähernd konstant ist,
- 3) eine festgesetzte Mindestmenge verworfen werden muß, bis eine Portion aus dem Strahl zur Keimzahlbestimmung entnommen wird.

In der Praxis wird es verständlicherweise jedoch so gehandhabt, daß es dem Ermessen des Patienten anheim gestellt bleibt, welche Portion er als "mittlere Portion" aus seiner Miktion zur Untersuchung gibt.

Wir haben aus diesem Grunde im folgenden (Versuch I) den Keimgehalt von 5 aufeinander folgenden Portionen jeweils einer Miktion untersucht, um damit zu klären, welchen Einfluß der Zeitpunkt der Probennahme auf das Ergebnis der Keimzahlbestimmung hat. Wir prüften durch diesen Versuch außerdem, ob sich die Ergebnisse nach Kontamination und Harnwegsinfektion unterscheiden.

Anschließend stellten wir in einem weiteren Versuch (II) zunächst etwa gleiche Versuchsbedingungen her, indem wir

im Anschluß an die Morgenurin- Miktion Flüssigkeit nach Art des Volhard'schen Wasserversuches trinken ließen. Wir untersuchten dann die Keimzahl aus dem in festgelegten Zeitabständen gelassenen MS- Urin. Auch hier stellten wir abschließend die Frage, ob sich für Harnwegsinfekt und Kontamination jeweils charakteristische Kurvenverläufe darstellen lassen.

Bei den gleichen Personen untersuchten wir am folgenden Tag zu den gleichen Zeiten, jedoch ohne Flüssigkeitsbelastung, die Änderung des Keimgehaltes. Damit sollte einerseits der Einfluß der vermehrten Harnbildung auf die Bakteriurie noch einmal dokumentiert werden, zum anderen sollte überprüft werden, ob sich auch in diesem Fall ein charakteristischer Kurvenverlauf nachweisen läßt.

Zusammengefaßt soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, die oben genannten Fragestellungen anhand folgender Versuchsreihen zu klären:

- I) Keimzahlbestimmungen in fünf aufeinander folgenden Portionen einer Miktion
- II) Untersuchungen über die Änderung der Keimzahl unter normaler und gesteigerter Diurese.

II. MATERIAL und METHODEN D J K

Zur Untersuchung gelangten Patientinnen der I. Medizinischen Universitätsklinik München, deren Urin in vorausgegangenen Routine-Keimzahlbestimmungen bereits untersucht wurde. Anhand der vorausgegangenen Keimzahlbefunde wurden die Urine von 79 Patientinnen

- a) aus der Gruppe der nicht signifikanten Bakteriurie
- b) aus der Gruppe der fraglich signifikanten Bakteriurie
- c) aus der Gruppe der signifikanten Bakteriurie

untersucht, ohne daß dabei die Fälle nach der klinischen Symptomatik ausgesucht waren. Es handelte sich dabei um ambulante und stationäre Patientinnen aller Altersklassen. Es wurde darauf geachtet, daß die Versuche vor Beginn bzw. mindestens eine Woche nach Absetzen einer antibiotischen Therapie durchgeführt wurden.

Uringewinnung:

Die Patientinnen wurden aufgefordert, Vulva und Perineum morgens mit voller Blase gründlich mit Wasser und Seife zu waschen. Wir bevorzugten diese, vom pflegerischen Standpunkt unkomplizierte Methode, nachdem nachgewiesen wurde, daß diese Vorbereitung gegenüber der Reinigung mit Desinfektionsmitteln(3,7,14,32,40,50) keine wesentlichen Nachteile zeigt.(48)

Aus der unmittelbar folgenden Miktion wurde Mittelstrahl-

- - -

urin in sterilen Einweg-Acryldosen (Abb.1) von den Patientinnen selbst aufgefangen. Jede Urinprobe wurde von ihnen selbst sofort in den Kühlschrank ($+4^{\circ}\text{C}$) gestellt.

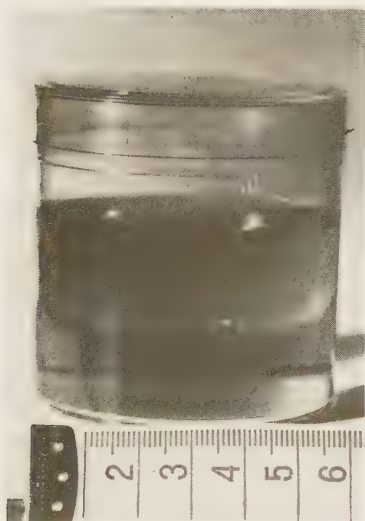


Abb.1

Keimzählung:

Die Urinproben wurden bis zur Verarbeitung im Kühlschrank gesammelt. Zur Keimzahlbestimmung wandten wir die Gußplattentechnik an(30,47). Diese Methode ist zwar verhältnismäßig aufwendig, erbringt jedoch die exaktesten Ergebnisse(4,20,27,46). Dazu wurden Urinverdünnungen mit

0,9 % NaCl(steril) von 1:100 bis 1: 10 000, je nach dem Ergebnis der vorausgegangenen Routine-Keimzählung, hergestellt. 0,5 ml dieser Verdünnung wurden in eine sterile Petrischale überführt, mit 10 - 12 ml sterilem, verflüssigtem Agar-Agar durchmischt. Nach dem Erstarren des Agar wurden die Platten 24 Std. bei 37°C bebrütet. Anschließend wurde die Anzahl der Kolonien unter der Lupe ausgezählt und auf den Keimgehalt /ml umgerechnet.

Versuchsanordnungen:

Versuch I :

Der Morgenurin wurde mit Beginn der Miktion in 5 Acryldosen, nach Möglichkeit gleichmäßig verteilt, aufgefangen, welche vorher numeriert bereitgestellt worden waren. Über das fünfte Gefäß hinausreichende Urinmengen wurden verworfen. Urinmenge, Keimzahl und spezifisches Gewicht der einzelnen Portionen wurden bestimmt.

Versuch II :

Die Versuchspersonen sammelten zunächst eine Mittelstrahlurin-Portion aus dem Morgenurin. Gleich darauf wurde ihnen 1 Liter warmer Tee gereicht, den sie möglichst rasch trinken sollten. Die Patientinnen waren aufgefordert, 1,2,4 und 6 Stunden später jeweils in einer entsprechend bezeichneten Acryldose wiederum Mittelstrahlurin aufzufangen. Auf einem Zettel vermerkten sie den genauen Zeitpunkt jeder Miktion. Die Urinproben wurden im Kühlschrank gesammelt.

Anschließend erfolgte aus den Proben die Bestimmung der Keimzahl und des spezifischen Gewichtes. Am folgenden Morgen sollten sich die Patientinnen mit gleicher Gründlichkeit waschen. Darauf sammelten sie zu den am Vortag von ihnen notierten Zeiten Mittelstrahlurin-Proben und stellten auch diese sogleich in den Kühlschrank. Eine Flüssigkeitsbelastung wurde an diesem Versuchstag vermieden. Die Verarbeitung der Urinproben erfolgte wie am Vortag.

III. E R G E B N I S S E u n d D I S K U S S I O N

I.) Keimzahlbestimmung von 5 aufeinanderfolgenden Portionen einer Miktion

Es wurde der Morgenurin von 26 Patientinnen untersucht, bei denen eine routinemäßige Keimzahlbestimmung vorausgegangen war. Die Ergebnisse sind in Tab.1 zusammengestellt. Zur übersichtlicheren Darstellung der Versuchsergebnisse werden typische Kurvenverläufe gezeigt.



Abb. 2

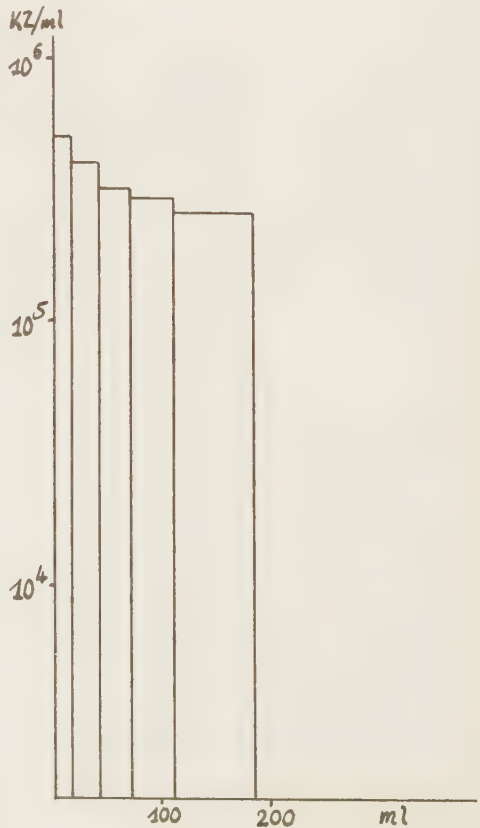


Abb. 3

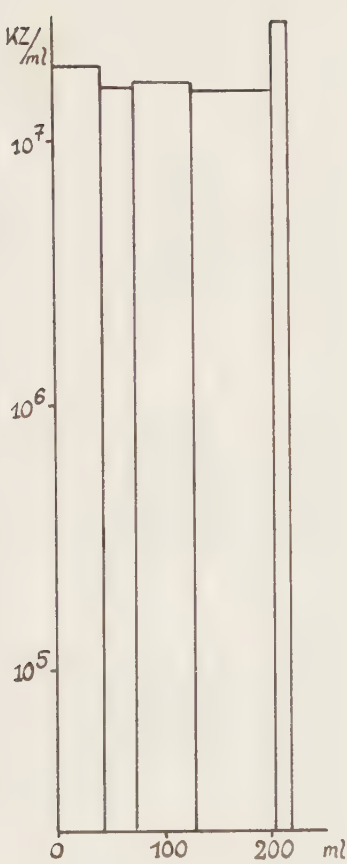


Abb.4

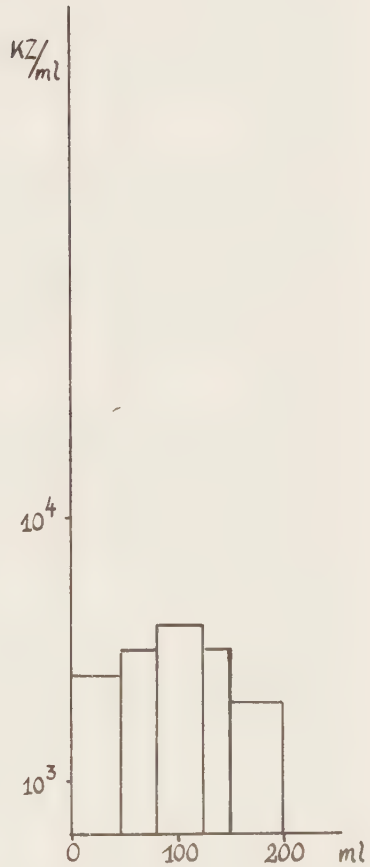


Abb.5

In Abb.2 fällt die Keimzahl der 5.Portion gegenüber der der 1.Portion um mehr als 50% ab. Bei einer 2.Gruppe von Patienten fiel die Keimzahl während der Miktions um 10-50% ab, ein Beispiel hierfür zeigt Abb.3. Bei einer 3.Gruppe stieg die Keimzahl in der 5.Portion erneut an (Abb.4). Abb.5 zeigt die Keimausscheidung einer Patientin, bei der

Vers. nr.	1. Portion Keimz./ml	Vol. ml	2. Portion Keimz./ml	Vol. ml	3. Portion Keimz./ml	Vol. ml	4. Portion Keimz./ml	Vol. ml	5. Portion Keimz./ml	Vol. ml
1	292 000	15	104 000	15	223 000	14	172 000	18	186 000	14
2	140 000	18	106 000	15	51 000	29	39 200	40	15 600	76
3	232 000	127	38 200	150	41 200	150	56 000	113	52 000	110
4	494 000	17	403 000	15	342 000	30	292 000	40	261 000	75
5	146 000	9	22 800	13	26 200	10	8 400	13	23 200	22
6	1,2 Mill.	34	720 000	17	590 000	29	440 000	21	234 000	35
7	19,4 Mill.	45	16,2 Mill.	29	16,8 Mill.	54	16,0 Mill.	76	28,8 Mill.	17
8	104 000	22	226 000	22	46 000	27	72 800	22	10 400	71
9	42 000	80	7 800	101	2 800	63	2 200	83	1 800	86
10	51 200	21	8 800	38	13 400	27	5 800	50	1 600	64
11	24 400	44	8 200	61	3 600	50	3 400	55	2 300	73
12	1,1 Mill.	10	406 000	12	82 000	15	23 600	21	1,400	98
13	21 600	41	18 200	64	4 400	78	3 800	67	2 200	92

14	254 000	70	126 000	64	98 000	67	148 800	67	146 000	70
15	348 000	35	62 000	21	256 000	41	40 000	37	20 000	115
16	11,7 Mill.	25	9,4 Mill.	50	6,8 Mill.	24	5,2 Mill.	38	5,3 Mill.	41
17	164 000	30	98 000	33	136 000	38	136 000	35		
18	47,6 Mill.	67	30,6 Mill.	74	15,2 Mill.	72	32,7 Mill.	92	37,6 Mill.	132
19	630 000	31	54 000	35	55 200	30	41 800	58	20 400	55
20	98 000		30 000	38	24 600	33	12 600	38	9 200	61
21	158 000	51	125 000	35	77 600	58	50 000	21	32 800	41
22	63 000	51	43 000	61	59 000	69	22 800	92	57 200	18
23	125 000	27	12 400	38	9 800	50	9 200	35	4 600	61
24	2 500	44	3 000	35	4 000	30	3 200	41	2 600	52
25	165 000	31	10 600	41	17 000	18	16 200	41	26 600	58
26	16,1 000	31	63 800	58	60 400	44	24 800	58	40 800	44

Tab. 1

die Keimzahl bis zur 3. Portion anstieg und erst dann abfiel. Der Grad des Keimzahlabfalles wurde berechnet. Die Ergebnisse sind in % der Keimzahl der 1. Portion angegeben (Tab. 2)

Vers. Nr.	1. Portion (%)	2. Portion (%)	3. Portion (%)	4. Portion (%)	5. Portion (%)
1	100	35,5	76,5	59	63,7
2	100	76	36,5	28	11,7
3	100	16,5	17,8	24,2	22,5
4	100	82	69	59	53
5	100	15,6	18	5,8	15,9
6	100	62	51	38	20
7	100	83,5	86,5	82,5	132
8	100	218	44,2	70	10
9	100	18,6	6,7	5,2	4,3
10	100	17,2	26	11,3	3,1
11	100	33,6	14,8	14,0	8,2
12	100	36,6	7,9	2,1	1,4
13	100	84	20,3	17,6	10,2
14	100	71	38,6	58,2	57,5
15	100	17,8	67,9	11,5	5,8
16	100	80	58,1	45	45,5
17	100	59,8	83	83	
18	100	73	59,9	78	89,5
19	100	3,6	8,8	6,6	3,2
20	100	44	36,2	18,5	13,5
21	100	79	49,1	31,6	52,2
22	100	68,1	94	36,2	91
23	100	64	13	12,2	6,1
24	100	115	154	123	77
25	100	28,2	16,2	15,4	25,4
26	100	60,5	57,5	23,6	39

Tab. 2

Die durchschnittliche Abnahme der Keimzahl gegenüber der ersten Portion wurde für die Portionen 2, 3, 4 und 5 berechnet. (Tab.3).

	2. Portion	3. Portion	4. Portion	5. Portion	2.-5. Portion
Keimzahl/ ml in % der 1.Portion	59,6	42,7	36,9	60,0	36,7
Standard- Abweichung	$\pm 41,2$	$\pm 24,2$	$\pm 11,2$	$\pm 6,6$	$\pm 25,2$

Tab.3

Da es sich bei der ersten Portion im Gegensatz zu den folgenden Proben nicht um Mittelstrahlurin, sondern um den Beginn der Miktion handelte, fiel erwartungsgemäß die Keimzahl der 2.Portion gegenüber der ersten ab. Wie die Standardabweichung zeigt, (Tab.3), ist die Streuung der Meßergebnisse jedoch außerordentlich groß. Dies läßt sich folgendermaßen erklären:

Ein geringer Keimzahlabfall ist zu erwarten:

1. wenn das Volumen der ersten Portion so gering ist, daß ein großer Anteil an Kontaminationskeimen noch in die 2.Portion abgeschwemmt wird (Abb.2) Die Volumina der 1. Portion schwankten in einem Bereich von 6 bis 127 ml.
2. bei einer echten und massiven Bakteriurie, da hierbei der Anteil der abgeschwemmten Kontaminationskeime prozentual weniger ins Gewicht fällt. (Abb.3)

3. wenn die vorausgegangene Reinigung so sorgfältig war, daß schon zu Beginn der Miktion wenig Kontaminationsmaterial vorhanden war. (Abb.5)

Es wäre zu erwarten, daß bis zur 3. und 4. Portion durch den noch geringeren Gehalt an Kontaminationskeimen ein weiterer Abfall der Keimzahl stattfindet.

Die Berechnung ergibt für die 3. Portion gegenüber der 1. Portion eine Abnahme auf $42,7 \% \pm 24,2$, für die 4. Portion eine Abnahme auf $36,9 \% \pm 31,2$. Aus Tab.2 geht jedoch hervor, daß dieser Keimzahlabfall keineswegs regelmäßig auftritt. Die Ursache hierfür dürfte in der Ausführung der Urinsammlung durch die Patienten zu suchen sein, die wir aus psychologischen Gründen hierbei nicht überwachten.

In einer weiteren Untersuchung haben wir den Keimgehalt der 2.-5. Portion dem der 1. Portion gegenübergestellt: Einerseits wird hierdurch der Einfluß der unterschiedlichen Urinvolumina der einzelnen Portionen ausgeschaltet, zum anderen geht die Berechnung von den gleichen Portionen aus, die auch bisher zur routinemäßigen Keimzahlbestimmung aus dem Mittelstrahlurin verwendet werden. Die Berechnung erfolgte nach der Formel:

$$Kz._{2-5}/ml = \frac{\sum_{2-5} (Keimzahl \times Probenvolumen)}{Gesamt volumen_{2-5}}$$

Für die 2.-5. Portion wurde gegenüber der 1. Portion ein durchschnittlicher Rückgang der Keimzahl auf $36,7 \% \pm 25,2$

errechnet(Tab.3). Gegenüber den Ergebnissen der 2.Portion sowie der übrigen Einzelportionen ist hierbei die Abnahme ausgeprägter, die Standardabweichung geringer. Daraus wäre zu folgern, daß der Keimgehalt deiner möglichst späten Portion des Mittelstrahl-Urins dem wahren Keimgehalt des Blasenurins am besten entspräche.

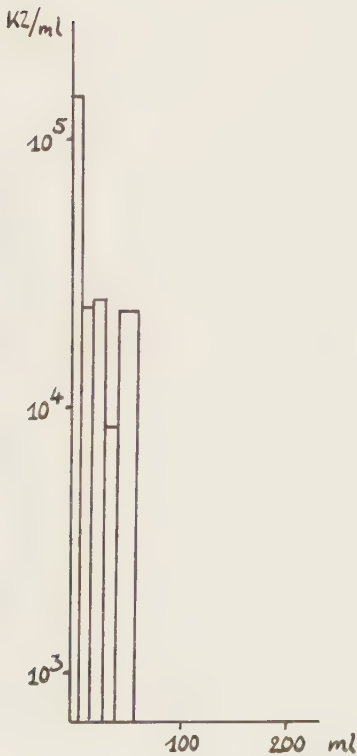


Abb. 6

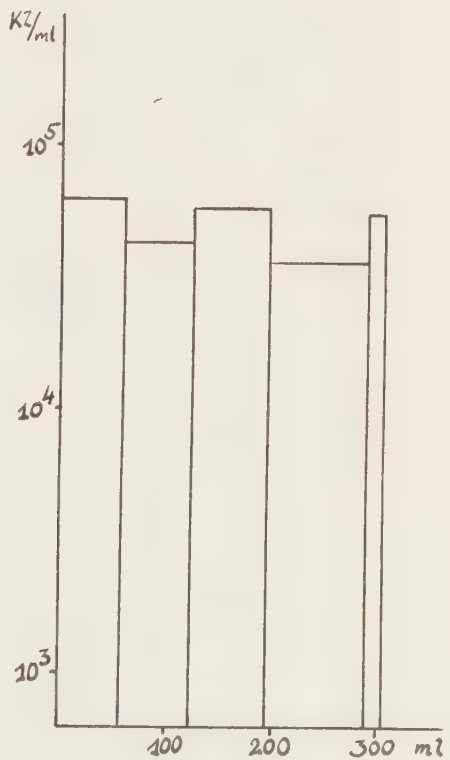


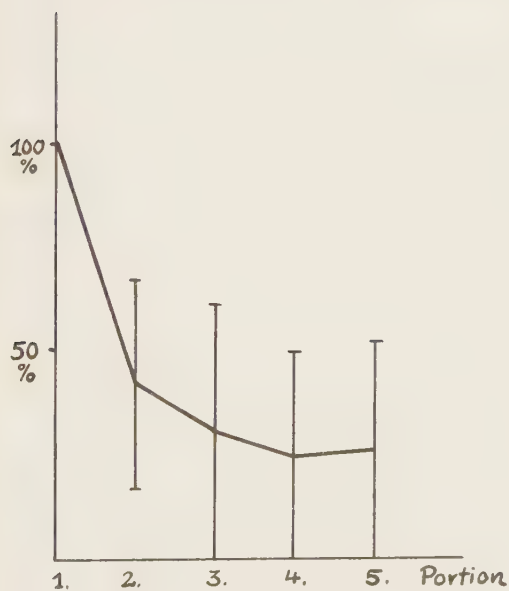
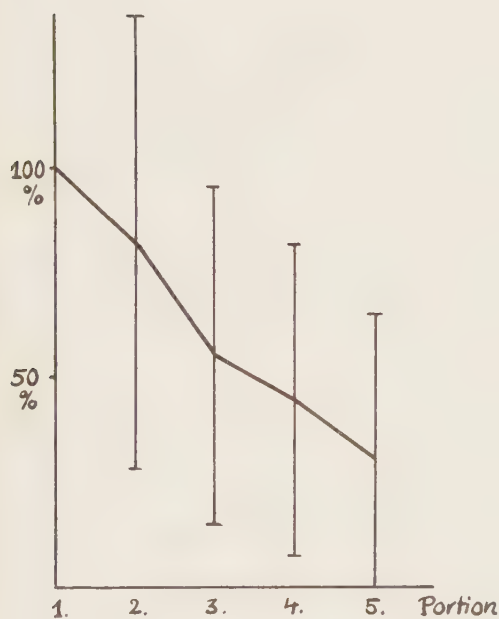
Abb. 7

Ein Vergleich der 5., also der letzten Portion gegenüber der 1. Portion zeigt jedoch ein Wiederansteigen der Keimzahl (Tab. 3): Es wurden nur $40 \% \pm 46,6$ weniger Keime ausgeschieden. Wie aus der Darstellung der Versuche, bei denen ein Wiederanstieg der Keimzahl besonders auffällt, hervorgeht (Abb. 4, 6, 7), enthielt bei diesen die letzte Portion ein sehr geringes Urinvolumen (22, bzw. 17, bzw. 18 ml). Man kann daraus schließen, daß es sich hierbei um das Ende der Miktion gehandelt hat. Beim Abreißen des Urinstrahles werden Umgebung der äußeren Harnröhrenmündung und Perineum der Patientinnen erneut gespült, so daß noch einmal eine größere Zahl von Kontaminationskeimen in die Urinprobe gelangt. Auf Grund dieser Ergebnisse ist es für die Durchführung des Mittelstrahl-Verfahrens vielleicht ratsam, die Patientinnen dazu anzuhalten, einen möglichst späten, nicht aber den letzten Teil der Miktion zu sammeln.

Die vorliegenden Versuche haben gezeigt, daß der Grad der Bakteriurie während einer Miktion Schwankungen unterliegt. Das Ergebnis der routinemäßig durchgeführten Keimzahlbestimmung wird also u. a. auch vom Zeitpunkt der Probennahme während der Miktion beeinflusst. Dieser ist abhängig

- a) von der psychischen Situation des Patienten (Ängstlichkeit führt zu frühzeitigem Sammeln des Urins),
- b) von der Stärke des Harndranges und
- c) von der Geschicklichkeit des Patienten.

Es gelingt jedoch nicht, ohne psychische Beeinträchtigung



des Patienten gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, die auch bei Routine-Bestimmungen angewandt werden können. Daher soll untersucht werden, ob die Keimzahlen aus verschiedenen Portionen ein- und derselben Miktioin zumindest in ihrer Signifikanz übereinstimmen. Tabelle 4 zeigt die Einordnung der einzelnen Keimzahl-Ergebnisse einer Miktioin in die Kass'schen Beurteilungsgruppen, bzw. ihre Schwankungen zwischen diesen.

Wie aus der Darstellung hervorgeht, liegen bei 14 von 26 Versuchen die Keimzahlen der 2.-5.Portioin innerhalb einer Beurteilungsgruppe; in 5 Fällen schwankt der Grad der Bakteriurie innerhalb einer Miktioin zwischen fraglicher und negativer Signifikanz. Negative Ergebnisse und signifikante Keimzahlen traten in einem Versuch jedoch nie gemeinsam auf.

Wie in der Einleitung erwähnt, ist die Aussagekraft der Keimzahlbestimmung dadurch eingeschränkt, daß gerade die chronischen Pyelonephritiden zu geringer Bakteriurie neigen, während andererseits Patienten mit einer sogenannten asymptomatischen Bakteriurie keinerlei Anhaltspunkte für das Vorliegen einer PN zeigen.

In der Hoffnung, aus der Änderung der Keimzahl während einer Miktioin ein weiteres diagnostisches Kriterium zu finden, wurden die voranstehenden Versuche im Hinblick auf klinische Symptome der Patienten geprüft. Dabei gingen wir von der Überlegung aus, daß bei einer Bakteriurie, welche

Vers. Nr.	<10 000 Keime/ml	10 000 - 100 000 Keime/ml	>100 000 Keime/ml
1			o
2		o —————	o
3		o	
4			o
5	o —————	o	
6			o
7			o
8		o —————	o
9	o		
10	o —————	o	
11	o		
12		o —————	o
13	o —————	o	
14		o —————	o
15		o —————	o
16			o
17		o —————	o
18			o
19		o	
20	o —————	o	
21		o —————	o
22		o	
23	o —————	o	
24	o		
25		o	
26		o	

Tab.4

(Erklärung siehe Text)

allein durch Kontaminationskeime der Umgebung der äußeren Harnröhrenmündung und der Urethra selbst verursacht wird, die Zahl der abgeschwemmten Keime mit zunehmender Dauer der Miktion abnimmt, bis zuletzt steriler Urin gelassen wird. Bei einem echten Harnwegsinfekt wäre hingegen zu erwarten, daß die durch Spüleffekt bedingte Abnahme des Keimgehaltes, prozentual gesehen, weniger ins Gewicht fällt.

Wir beobachteten den Kurvenverlauf

1. bei Patientinnen, bei denen eine PN auf Grund der Befunde von Nierenbiopsie bzw. Autopsie, i.-v.Pyelogramm, Urinsediment, chemischen Nierenfunktionsproben oder klinischer Symptomatik als sicher bzw. wahrscheinlich anzunehmen war (Versuch Nr. 2, 4, 6, 8, 12, 15, 18, 23, 24) (Abb. 8a).
2. bei Patientinnen, die nach den oben genannten Kriterien keinen Anhalt für eine pyelonephritische Erkrankung boten (Vers. Nr. 1, 9, 13, 25) (Abb. 8b).

Wie aus der Darstellung des durchschnittlichen Keimgehaltes der einzelnen Portionen, bezogen auf den Ausgangskeimgehalt (1. Portion), hervorgeht, sinkt der Keimgehalt in Fällen echter Bakteriurie etwas langsamer ab als in kontaminierten Urinen. Die Höhe der Standardabweichungen deutet jedoch darauf hin, daß der Grad des Keimzahlrückganges keinen Rückschluß auf die Herkunft der Bakterien erlaubt.

II.) Keimzahluntersuchungen unter gesteigerter und normaler Diurese.

Nach der beschriebenen Versuchsanordnung untersuchten wir bei 53 Patienten in festgesetzten Zeitintervallen die Keimausscheidung im Urin unter gesteigerter Diurese, sowie am darauf folgenden Tag zu den gleichen Zeiten bei 21 Patienten unter normaler Diurese.

Die folgenden Überlegungen lagen diesem Versuch zugrunde: Keimzahlbestimmungen werden bisher in der Routine-Diagnostik aus dem Mittelstrahl des Morgenurins durchgeführt, da dieser am besten zur Unterscheidung zwischen Kontamination und Harnwegsinfekt geeignet ist (15,31). Der Urin bietet als ideales Nährmedium (29,33) während der nächtlichen Ansammlung den in der Blase eventuell vorhandenen Infektionskeimen genügend Zeit zur mehrfachen Teilung. Kontaminationskeime gelangen dagegen erst während der Miktion in den Urin und werden bei der Keimzahlbestimmung im Gußplattenverfahren nur in ihrer ursprünglichen Zahl erfaßt.

Die Zeit der Ansammlung des Morgenurins in der Blase, und damit verbunden die Teilungsrate der Bakterien, ist jedoch in der Praxis starken Schwankungen unterworfen. So sammelt sich Morgenurin von Patienten mit Nykturie unter Umständen nur 3 Stunden in der Blase, während bei Personen mit normaler Nierenfunktion und Herzfunktion der morgendlichen Miktion eine Urinsammlung von 8 bis 10 Stunden vorausgehen

kann. Am Beispiel der Coli-Bakterien, die eine Teilungsrate von 3/Std. haben, bedeutet dies, daß sich Bakterien bis zur Miktion im ersten Fall auf das 2^9 -fache, im zweiten Fall aber um das 2^{30} -fache vermehrt haben. Durch Festlegung der Zeitspannen, die zwischen jeder einzelnen Miktion liegen sollten, beabsichtigten wir, diesen die Keimzahl potenzierenden Faktor bei der Untersuchung der Bakteriurie zu eliminieren. Wenn wir in unseren Versuchen für den Morgenurin eine Mindestzeit der Ansammlung in der Blase von 3 Stunden annehmen, so ist im Falle eines Harnwegsinfektes im Urin der nach 1 Stunde folgenden Miktion eine bedeutend niedrigere Keimzahl zu erwarten, und zwar am Beispiel der Coli-Bakterien $x \cdot 2^{36}$ Keime / ml weniger als im Morgenurin.

Bei Kontamination des Urins, bei der die Keime erst zum Zeitpunkt der Miktion in den Urin gelangen, ist dagegen mit einer niedrigeren Keimzahl nicht zu rechnen. Um eine Abnahme der Keimzahl auf Grund geringeren Gehaltes an Kontaminationskeimen auszuschließen, forderten wir die Patienten auf, sich nur vor Beginn der morgendlichen Miktion zu waschen.

Die Flüssigkeitsbelastung im ersten Teil des Versuches erbrachte den Vorteil, daß bei den häufig geforderten Miktionen vor dem Auffangen einer Urinprobe stets eine ausreichende Anfangsportion verworfen werden konnte. Außerdem erwarteten wir im Falle einer PN, daß die vermehrte Keimausschwemmung aus Nierengewebe, Nierenbecken und ableiten-

den Harnwegen unter dem gesteigerten Urinfluß weniger ins Gewicht fällt als die Urinverdünnung, so daß ein stärkerer Rückgang der Keimzahl pro ml resultiert.

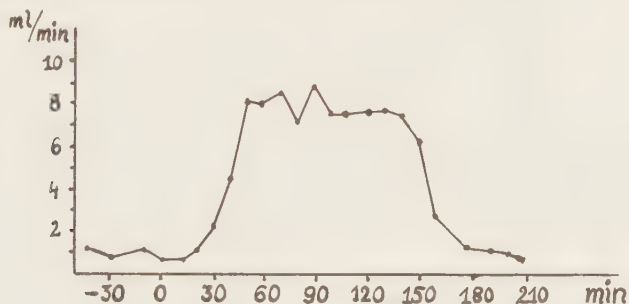
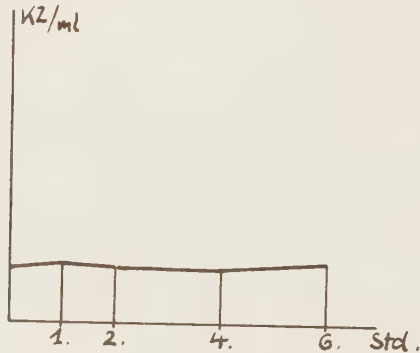
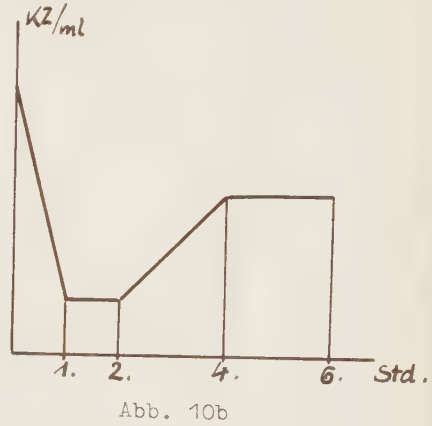
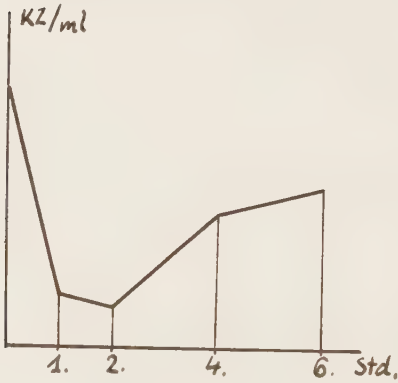


Abb.9: Wasserdiurese beim Menschen nach 1000 ml Wasseraufnahme
(nach Verney (49))

Wenn wir die von Verney (49) angegebene Untersuchung über die Wasserdiurese beim Menschen nach 1000 ml Wasseraufnahme zugrunde legen (Abb.9), erwarten wir bei einem Patienten mit Harnwegsinfekt im Verlauf des ersten Versuches eine Veränderung der Bakteriurie entsprechend Abb.10a, dagegen ohne Flüssigkeitszufuhr das Kurvenbild der Abb.10b.

Bei gesunden Personen ist dagegen zu erwarten, daß die Zahl der mit dem Urin ausgeschiedenen Keime von der Länge der Sammelperiode sowie der Stärke der Diurese unbeeinflußt bleibt, denn es handelt sich hier ja um Kontaminationskeime, die bei der Reinigung vor der Morgenurinmiktion zum größten Teil entfernt wurden. Allenfalls wäre im Laufe des Versuches auf Grund der einmaligen Reinigung mit einer allmählichen Zunahme des Kontaminationsgrades zu rechnen. In Abb.11

wird der erwartete Kurvenverlauf dargestellt.



Auf die heute allgemein eingeführte Einteilung nach Kass bezogen, wären so innerhalb der nach der Morgenurin-Keimzahl eingeteilten Gruppen charakteristische Kurvenverläufe zu erwarten, wobei sich in der Gruppe der fraglich signifikanten Bakteriurie sowohl abfallende als auch nicht abfallende

Keimzahlverläufe fänden (Abb.12 a-c).

In Tab.5 seien die zu erwartenden Keimzahlveränderungen mit und ohne Flüssigkeitsbelastung zusammengefaßt.

	unter Flüssigkeitsbelastung	ohne Flüssigkeitsbelastung
Morgen- urin	hohe Keimzahl/ml durch lange Verweildauer, d.h. starke Vermehrung der Bakterien i.d.Blase	
nach 1 Std.	geringe Keimzahl durch kurze Urinverweildauer i.d.Blase und beginnende Diurese	geringe Keimzahl durch kurze Urinverweildauer i.d.Blase
nach 2 Std.	weiterer Rückgang der Keimzahl durch kurze Sammlungszeit und maximale Diurese	gleiche Keimausscheidung wie nach 1 Std. durch gleiches Zeitintervall
nach 4 Std.	Wiederanstieg der Keimzahl durch doppelte Sammelzeit und Rückgang der Diurese	Anstieg der Keimzahl durch doppelte Sammelzeit
nach 6 Std.	weiterer Anstieg gegenüber der vorausgegangenen Urinprobe durch normale Diurese bei gleicher Vermehrungszeit	gleiche Keimzahl wie nach 4 Std.

Tab.5

Nr	Keimzahl / ml						
	Morgen- urin	Intervall nach Flüssigkeitsbelastung					
		1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.
1	3 000	13 200		4 800		4 000	
2	4 000	2 200	2 200		1 200		1 600
	2 200	6 000	1 000		600		1 800
3	1 400	600	2 400	2 800	300		
4	800	1,2 Mill.	1 200		1 400	3 400	
5	2 000	1 600	29 400		4 600		2 400
	4 800	400	1 600		400		600
6	200	4 200	2 200	2 800	2 500		
7	800	400	1 200	600	400		
8	19 400	13 000	24 400		14 200		9 200
	13 200	15 000	15 200		19 200		21 400
9	48 800	512 000	459 200		356 000		352 000
10	15 400	2 200	2 200	3 600	2 800		
11	26 200	6 800	32 800	32 800	22 000		
12	68 000	76 400		47 200			
13	11 400	162 000	17 000	1 400	2 600		
14	36 200	59 000	81 200		15 400		15 200
	1 600	1 000	400		16 000		2 200
15	4 600	0	0		200		0
	24 800	3 600	14 200		2 800		9 200
16	20 200	29 000		50 200		29 600	
	1 200	24 600		21 200		4 400	
17	51 200	25 000	84 200		17 600		19 600
	29 000	148 200	245 600		645 000		442 000
18	0	400	400	1 000	1 000		
19	17 600		3 400	6 400		5 000	
	97 200		23 200	18 000		10 400	
20	39 200	26 400		76 400		67 400	
	97 200	4 200		26 200		118 800	
21	57 600	47 600	15 600	15 600			
22	16 600	0 000	0	2 800	4 200		
23	18 000	1 000	000		400	2 200	
	16 400	600	1 000		3 000	6 400	
24	6,1 Mill	200 000	20 000		220 000	62 000	
	7,4 Mill	800 000	520 000		2,0 Mill	3,8 Mill	
25	28,6 Mill	18,8 Mill	0,4 Mill	6,4 Mill	2,1 Mill		
26	67,0 Mill	7,1 Mill		8,5 Mill		39,0 Mill	
	77,0 Mill	64,3 Mill		13,0 Mill		900 000	

Tab. 6

Nr	Leitzahl / ml						
	Morgen- urin	Intervall nach Flüssigkeitsbelastung					
		1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.
27	315 Mill.		114 Mill.	20 Mill.	78 Mill.		
28	199 200	421 000	112 800		489 200		1,3 Mill.
29	201 600	100 200	31 80		96 400		100 400
	335 000	57 800	13 800		198 400		11 800
30	24 Mill.	14 Mill.	1,5 Mill.	2,4 Mill.		10,3 Mill.	
	16 Mill.	12,6 Mill.	10 Mill.	12 Mill.		17,8 Mill.	
31	31,7 Mill.	8,6 Mill.	1,7 Mill.	540 000	2 Mill.		
32	76 000	107 200	40 200		186 800		326 000
33	101 000	40 000	71 000		4 800		1 800
34	102 800	50 400	10 400		9 800		50 800
	17 600	15 000	23 000		50 400		108 400
35	13,6 Mill.	18 Mill.	2,8 Mill.		2,9 Mill.		4,3 Mill.
	24,1 Mill.	7,8 Mill.	4,6 Mill.		3,2 Mill.		840 000
36	242 000	40 200	20 800		321 200		450 000
37	112 Mill.	1,5 Mill.	12 200	200	1 600		
38	101 Mill.	26,5 Mill.	23,5 Mill.		2,6 Mill.		42 Mill.
	91 Mill.	23,4 Mill.	24,2 Mill.		34 Mill.		9,4 Mill.
39	153 000	105 000	13 800	17 100	84 000		
40	21,4 Mill.	18,8 Mill.	3,5 Mill.		6,9 Mill.		4 Mill.
41	80 Mill.	40,5 Mill.		200 000			
	4,7 Mill.	240 000		500 000			
42	119 000	61 200	66 000	10 800	20 800		
43	1,3 Mill.	1,5 Mill.	40 000				
44	100 000	40 000	40 000				
45	467 Mill.	92 Mill.	600 000				
46	1,5 Mill.	1 200		1 000			
	9 200	50 200		7 200			
47	119 200	40 800	4 800		13 800		330 000
	710 Mill.	46 800	406 800		20 400		unzureich.
48	4,7 Mill.	673 000	202 800	372 800	690 000		
49	286 400	62 400	36 800	102 000	140 800		
50	36 400	21 600	36 400	48 000	10 800		
51	0	0		0			
	11 200	2 600		200			
52	1 800	20 800	6 800		800		1 800
53	200	200	0	0	800		
54	600	0	400		100		

Tab.6 (Fortsetzung)

Anhand der folgenden Versuchsergebnisse soll zunächst geprüft werden, wie weit die Änderungen der Keimzahl innerhalb der Einteilungsgruppen den beschriebenen Erwartungen entsprechen. Die Ergebnisse sind in Tab.6 dargestellt. Dabei gibt jeweils die obere Zeile der Versuche den Keimgehalt bei gesteigerter Diurese wieder, die untere bei normaler Diurese.

Leider war es nicht immer möglich, am zweiten Tag einen Versuch ohne Flüssigkeitsbelastung anzuschließen. Oft duldet die erforderliche antibiotische Therapie keinen längeren Aufschub. In manchen Fällen hatten die Patienten versäumt, den Zeitplan des Vortages einzuhalten. Bei ambulanten Patienten verzichteten wir selbst auf den zweiten Versuch, da schon der erste Versuchstag für diese Gruppe sehr zeitraubend war. Da wir ihnen im übrigen einen sechsstündigen Aufenthalt in der Klinik ersparen wollten, erfolgten die Miktionen bei diesen Patienten 1,2,3 und 4 Stunden nach Flüssigkeitszufuhr.

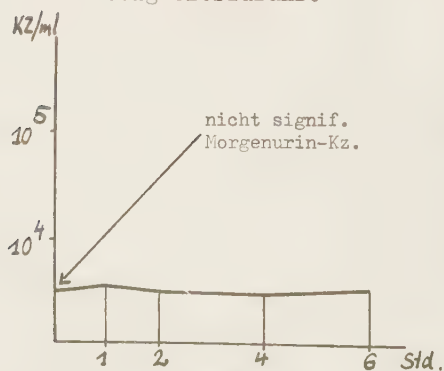


Abb. 12a

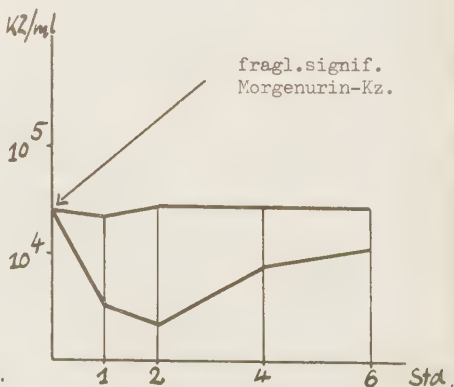


Abb. 12b



Abb.12c

Gruppe a (Morgenurin-Keimzahl unter 10 000/ml)

Kontaminationskurven:

Von den insgesamt 12 Versuchen unter Flüssigkeitsbelastung, die auf Grund der Morgenurin-Keimzahl in die Gruppe a der nicht signifikanten Bakteriurie einzuordnen sind, wurden in 5 Fällen (Versuche 1,4,6,18,53) im Morgenurin weniger Keime ausgeschieden als bei der Miktion der folgenden Stunde. Bei Versuch 51 waren alle Urinproben steril.

Hier hat also die vorausgegangene lange Verweildauer des Morgenurins in der Blase nicht zur Keimvermehrung geführt, so daß wir schließen können, daß die nachgewiesenen Keime erst aus der Urethra oder der Vulva in den Urin gelangt sind. Im gleichen Sinn sind 5 weitere Versuche zu deuten (Versuch 2 3,5,7,54), bei denen spätere Proben eine teils

höhere, teils unbedeutend niedrigere Keimzahl aufwiesen als der Morgenurin.

Die Prüfung der zugehörigen Anamnesen und Befunde erbrachte in 5 Fällen (Versuch 1,2,4,51,53) keinen Hinweis auf einen Harnwegsinfekt. In Versuch 13 kann anhand der vorliegenden Befunde zwischen einer diabetischen Nephropathie und einer chronischen PN bei Diabetes mellitus nicht sicher unterschieden werden. Der mehrfache Nachweis einer Mischflora bei niedriger Keimzahl läßt jedoch hier eher an eine diabetische Nephropathie denken. Die Herkunft der im Urin ausgeschiedenen Keime läßt sich in den Versuchen 3,6,7 und 54 aus der Anamnese nicht bestimmen. Die Patienten waren vorher antibiotisch behandelt worden, so daß anhand der Versuche zwischen einer Restbakteriurie und einer Kontamination des Urins nicht unterschieden werden kann.

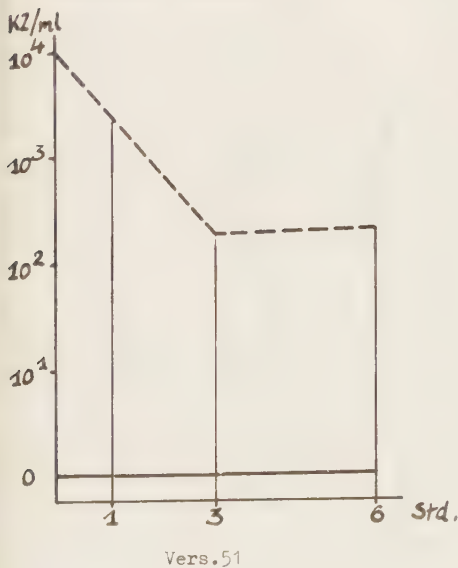
Dagegen wurde in Versuch 5 eine chronische PN klinisch-chemisch und röntgenologisch nachgewiesen. Hier widersprechen nicht nur die klinischen Befunde, sondern auch die Keimzahl-Ergebnisse des zweiten Tages dem Kurvenverlauf bei Flüssigkeitsbelastung.

Infektkurven:

An eine infektbedingte Bakteriurie läßt die Änderung der Keimzahl bei Versuch 15 denken. Hier wird nach einem anfänglichen Keimgehalt von 4600 / ml ohne erneute Reinigung ein steriler Urin gelassen. (Aus Gründen der Darstellung

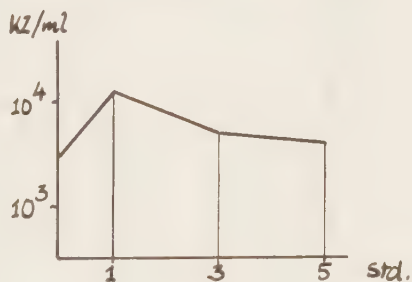
wird in der entsprechenden Abbildung die Keimzahl 0 / ml durch 1 / ml ersetzt.)

Der Morgenurin des nächsten Versuchstages enthielt 10 000 Keime pro ml mehr als alle folgenden Proben. Daneben war diese Keimzahl in die Gruppe der fraglich signifikanten Bakteriurie einzuordnen. Der Versuch wurde eine Woche nach Abschluß einer Harnwegsinfekt-Therapie durchgeführt. Da pathologische Befunde im Blut und im Urin auch weiter erhoben wurden, muß an ein Fortbestehen des Harnwegsinfektes gedacht werden.

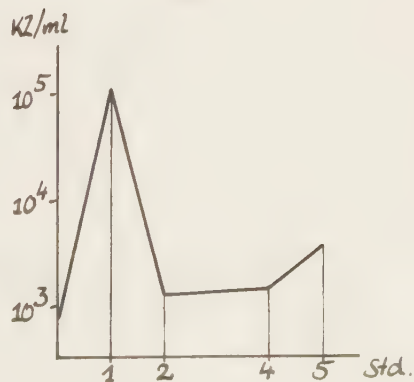


— = Keimzahl/ml bei gesteigerter Diurese

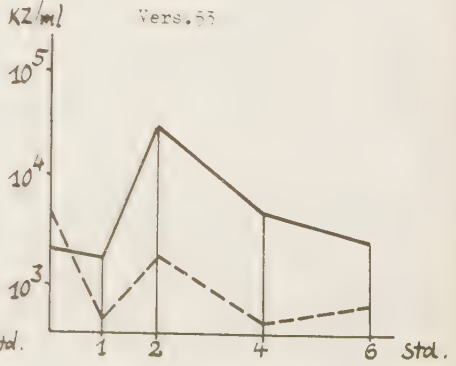
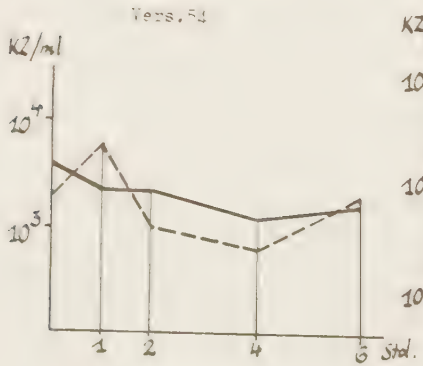
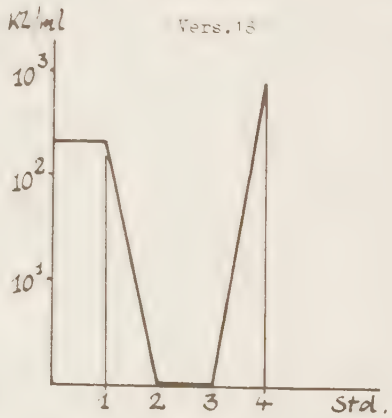
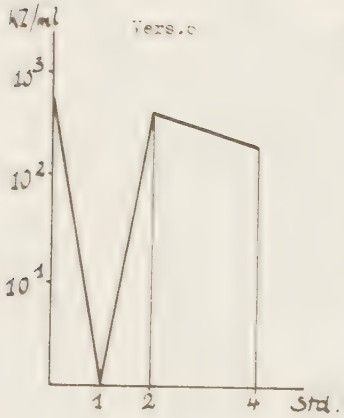
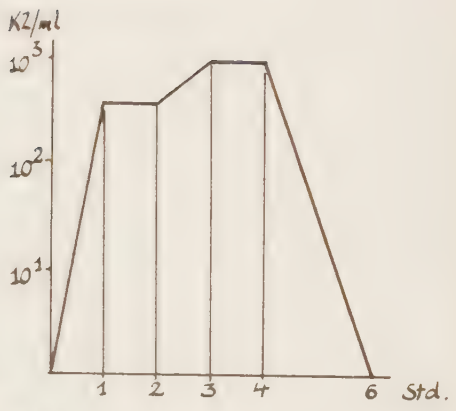
- - - = Keimzahl/ml bei normaler Diurese



Vers. 1

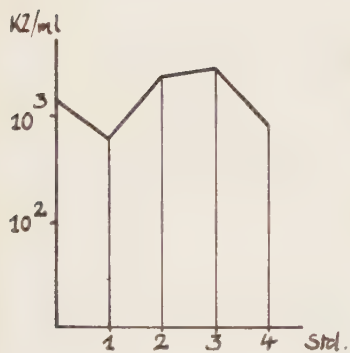


Vers. 4

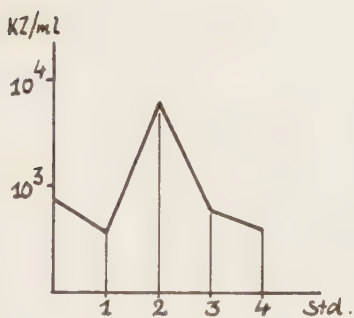


Vers. 2

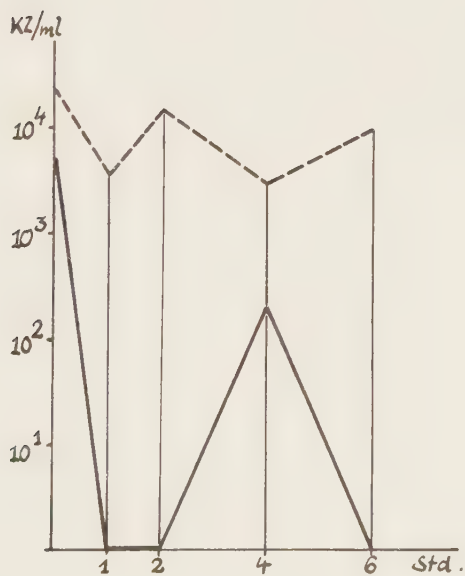
Vers. 5



Vers.3



Vers.7



Vers.15

Gruppe b (Morgenurin-Keimzahl 10 000 - 100 000/ml)

In der Gruppe b sind 17 Versuche zusammengefaßt, bei denen der Morgenurin des ersten Versuchstages einen Keimgehalt von 10 000 - 100 000/ml aufwies.

Kontaminationskurven:

In 12 Versuchen wurde der Morgenurin-Keimgehalt bei der nächsten Miktion (Versuche 9,12,13,14,16,32,44) bzw. in einer späteren, kurzfristig folgenden Miktion (Versuche 8,11,17,20,50) übertroffen, so daß hier der Keimgehalt des Morgenurins als kontaminationsbedingt zu betrachten ist. Dies bestätigt bei Versuch 8,14 und 17 auch der Kurvenverlauf ohne Flüssigkeitszufuhr.

Die klinische Beurteilung entspricht eindeutig nur bei Versuch 14 und 17, nur wahrscheinlich bei Versuch 8 und 44 dem Kurvenbild einer kontaminationsbedingten Bakteriurie. Leider war in 4 Fällen (Vers. 9,12,32,50) die Ursache der Bakteriurie nicht weiter zu klären, da zum Teil die klinischen Befunde vieldeutig waren, z.T. die zugehörigen Krankenblätter nicht vorlagen.

Als falsch-negatives Ergebnis der Versuchsreihe ist mit Sicherheit Versuch 13 zu bewerten. Hier ist seit 8 Jahren eine PN bekannt, die seither immer wieder durch Nierenklopfschmerz und Pollakisurie in Erscheinung trat. Auch die klinische Beurteilung der Versuche 11, 16 und 20 deutet eher auf einen echten Harnwegsinfekt, als auf

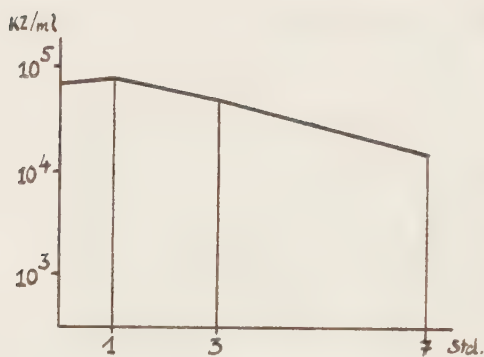
eine kontaminationsbedingte Bakteriurie.

Infektkurven:

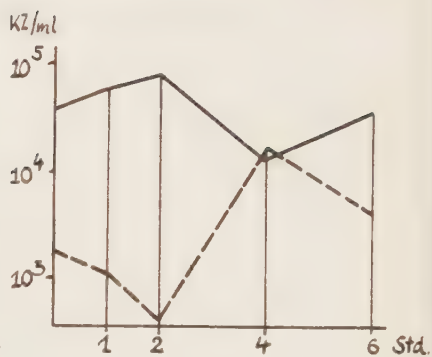
Ein Kurvenverlauf, wie wir ihn bei einem Harnwegsinfekt erwarten, stellt sich in den Versuchen 10, 19 und 23 dar: Hier weist der wesentlich höhere Bakteriengehalt im Morgenurin darauf hin, daß sich die nachgewiesenen Keime bereits in der Blase vermehrt haben. Der in Versuch 23 abgeschlossene Versuch ohne Flüssigkeitsbelastung stimmt mit den Ergebnissen des Vortages gut überein. Auch die klinischen Befunde sprechen hier für eine PN. Dagegen ist die Anamnese der Versuchspersonen 10 und 19 im Hinblick auf einen Harnwegsinfekt leer. Hier handelt es sich mit Wahrscheinlichkeit um zwei falsch-positive Ergebnisse.

Untypische Kurvenverläufe:

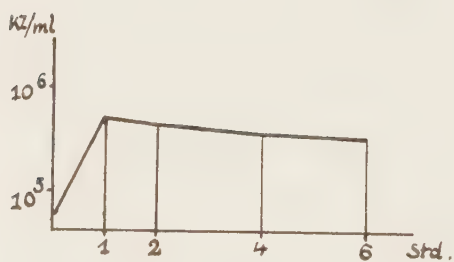
Anhand der Kurvenverläufe läßt sich in den Versuchen 21 und 22 eine Zuordnung der Bakterien nicht durchführen. Sie werden deshalb zusammen mit einigen abweichenden Kurvenverläufen der Gruppe c in die Gruppe der untypischen Kurvenverläufe eingeordnet und dort gesondert besprochen.



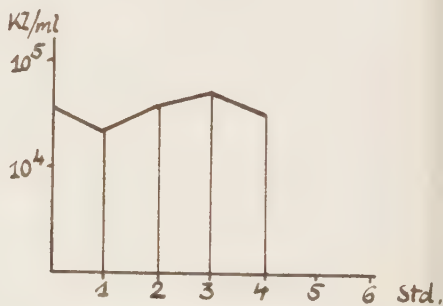
Vers.12



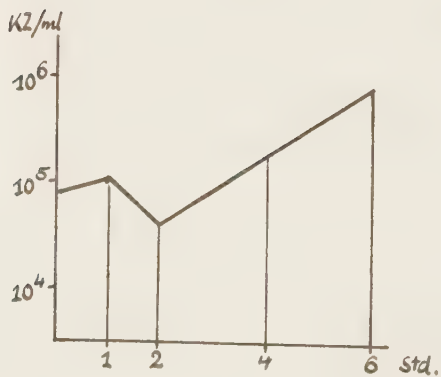
Vers.14



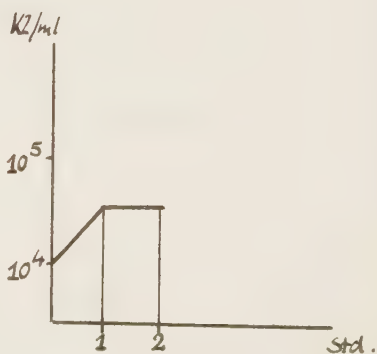
Vers.9



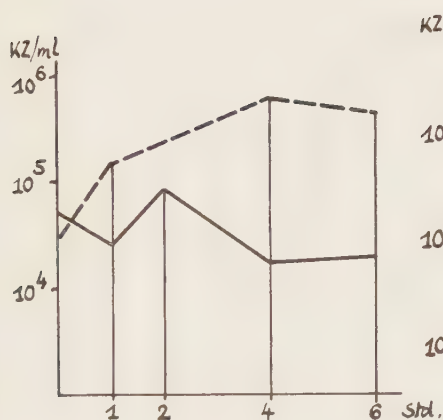
Vers.50



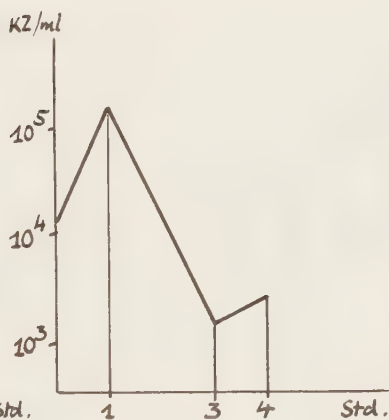
Vers.32



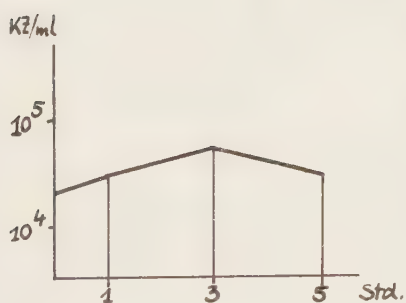
Vers.44



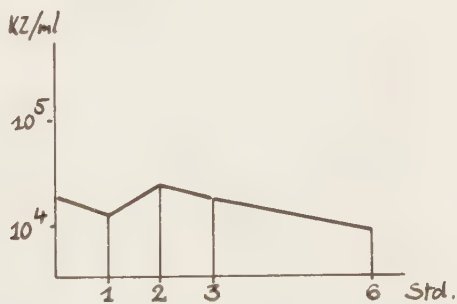
Vers.17



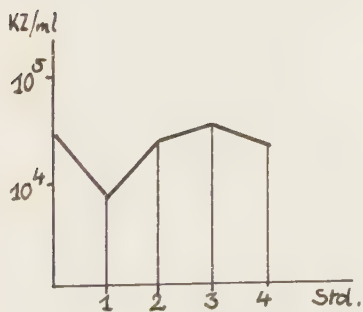
Vers.13



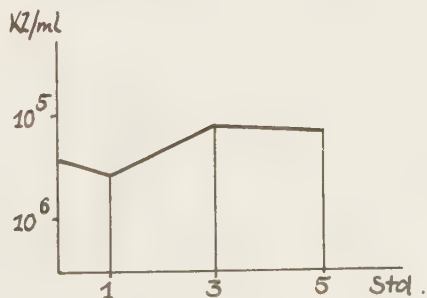
Vers.16



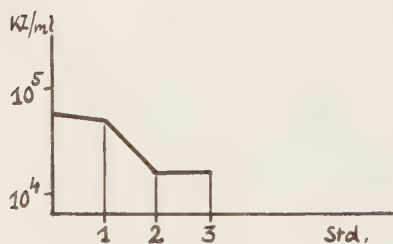
Vers.8



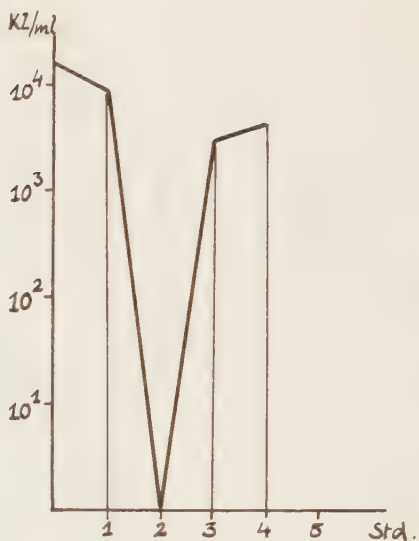
Vers.11



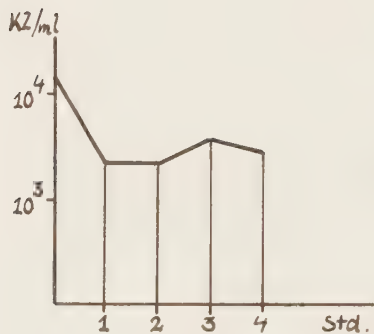
Vers.20



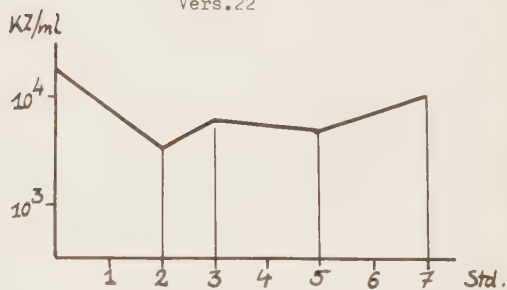
Vers.21



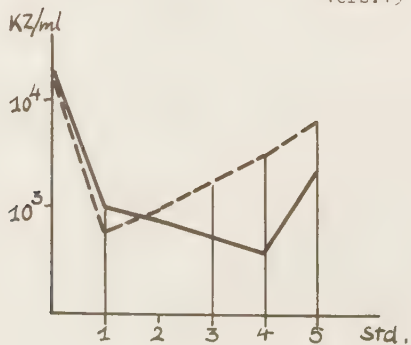
Vers.22



Vers.10



Vers.19



Vers.23

Gruppe c (Morgenurin-Keimzahl über 100 000/ml)

In der Gruppe c sind solche Versuche zusammengefaßt, bei denen der Morgenurin mehr als 100 000 Keime/ml enthielt und somit, entsprechend der von Kass angegebenen Einteilung einem Harnwegsinfekt zuzuordnen sind. Es ist zu erwarten, daß sich die aus dem Nierenbecken und dem Nierengewebe in die Blase geschwemmten Bakterien während der längeren nächtlichen Sammelperiode häufiger geteilt haben, als in den folgenden kürzeren Intervallen späterer Miktionen, so daß im Morgenurin deutlich mehr Keime nachgewiesen werden können, als in den folgenden Portionen.

Infektkurven:

Von den insgesamt 24 Versuchen zeigen sechs Versuche (24, 31, 37, 46, 48, 49) den erwarteten starken Rückgang der Keimzahl unmittelbar nach der morgendlichen Miktion. Die Höhe des Keimgehaltes im Morgenurin wird hier in keiner späteren Urinprobe erreicht, wenn auch im Verlauf der Versuche der Kontaminationsgrad nach Beendigung der gesteigerten Diurese zunimmt. Während die Morgenurin-Keimzahlen beider Versuchstage bei Versuch 24 übereinstimmen und hier die Bakteriurie auch ohne Flüssigkeitsbelastung deutlich zurückgeht, müssen bei Versuch 46 die Morgenurin-Keimzahlen (1.Tag: 1,5 Mill.; 2.Tag: 9 200 Keime/ml) und die Bakteriurie-Kurvenverläufe verschieden interpretiert werden. Die Anamnese bestätigt in diesem Fall eindeutig die Kontamina-

tionskurve des 2. Versuchstages. In den übrigen Versuchen galt eine PN auf Grund der klinischen Befunde als gesichert (Vers.24,31,48), bzw. als wahrscheinlich (Vers. 37,49).

Kontaminationskurven:

7 Versuche der Gruppe c zeigen das Bild einer Kontaminationskurve (Vers.26,28,35,36,40,43,47). Nach der ersten Miktion nimmt die Keimausscheidung bei den Versuchen 26, 36 und 47 zwar zunächst ab, doch wurden nach einem anschließenden Miktionsintervall von 2 Stunden mehr Keime gezählt als im Morgenurin selbst. Aufgrund dieses Kurvenverlaufes muß angenommen werden, daß der Keimgehalt im Morgenurin durch Bakterien aus den unteren Harnwegen, nicht aber durch Infektionskeime bedingt ist.

Im Widerspruch dazu stehen bei den Versuchspersonen klinische Symptomatik und Anamnese: In 6 von 7 Fällen sprachen klinisch-chemische Befunde, Röntgenbefunde und klinische Symptome eindeutig für eine pyelonephritische Erkrankung (Vers.26,28,36,40,43,47). Nur bei einem Patienten, bei dem eine Hypospadie bestand, galt ein Harnwegsinfekt auf Grund der Befunde lediglich als wahrscheinlich (Vers.35). Auch die Kurvenbilder der Versuche ohne Flüssigkeitsbelastung stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen des vorausgegangenen Tages (Vers.26,35,47).

Untypische Kurvenverläufe:

Die Keimzahl-Verlaufskurven von 11 Versuchen lassen sich

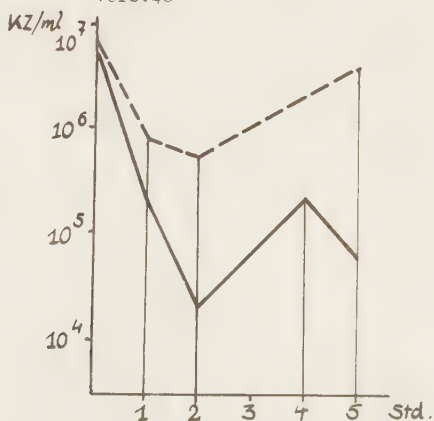
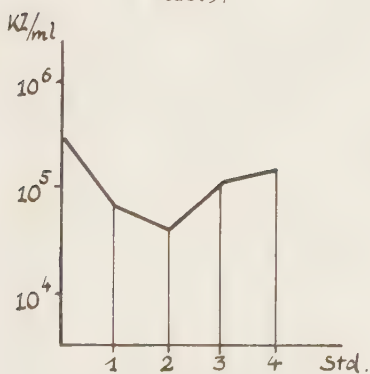
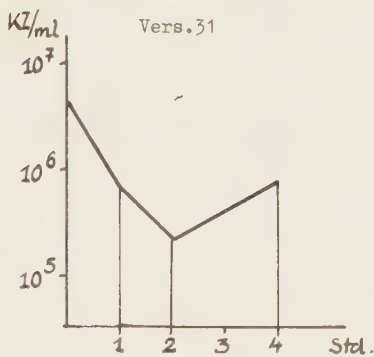
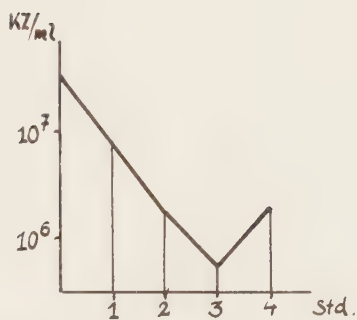
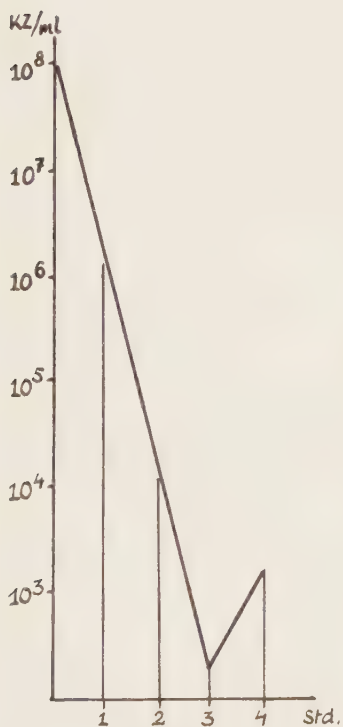
keiner der voranstehenden Gruppen zuordnen (Vers.25,27,29, 30,33,34,38,39,41,42,45). Sie werden deshalb in der Tabelle 7 b in der Gruppe der untypischen Kurvenverläufe aufgeführt. Dies gilt ebenso für die Versuche 21 und 22 aus der Gruppe b. Zwar wies auch hier der Morgenurin den stärksten Keimgehalt auf, der 1 Stunde später gelassene Urin enthielt aber trotz kürzerer Sammelperiode nur unwesentlich weniger Bakterien. Der erwartete signifikante Rückgang der Keimzahl fand außer bei den Versuchen 25,33,38 und 42 erst zur zweiten Stunde statt. Wir können davon ausgehen, daß es sich bei den nachgewiesenen Keimen in der Mehrzahl um Bakterien aus dem oberen Harntrakt handelt, da mit einer Ausnahme (Vers.21) an einer PN auf Grund der Röntgenbefunde, der klinischen und klinisch-chemischen Befunde und z.T. des Biopsie-Ergebnisses kein Zweifel bestand. Dies erscheint möglich unter der Annahme einer Restharnmenge, die den hohen Keimgehalt der zweiten Miktion trotz kurzer Sammelperiode verursacht hat. Bleibt nämlich ein Teil des stark keimhaltigen Morgenurins nach der Miktion in der Blase zurück, so beginnt die erneute Keimvermehrung in der folgenden Sammelperiode bei einem wesentlich höheren Ausgangskeimgehalt. Bei späteren Miktionen wird der Anteil der Restharnmenge am Gesamtvolumen infolge der vermehrten Blasenfüllung geringer und damit die Keimkonzentration niedriger: IM Urin der zweiten Stunde nach Flüssigkeitszufuhr werden weniger Keime nachgewiesen. Man kennt diese

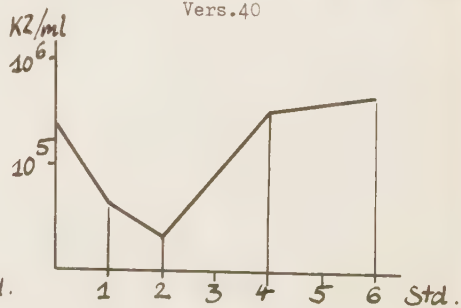
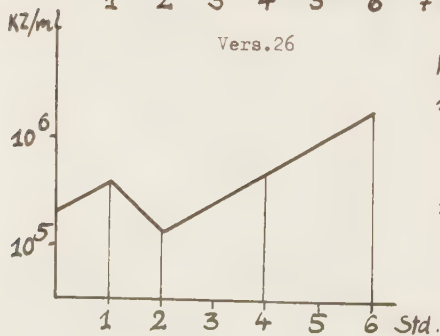
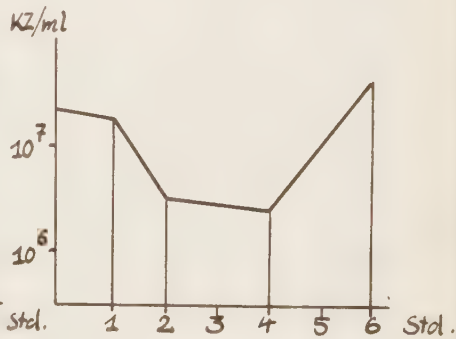
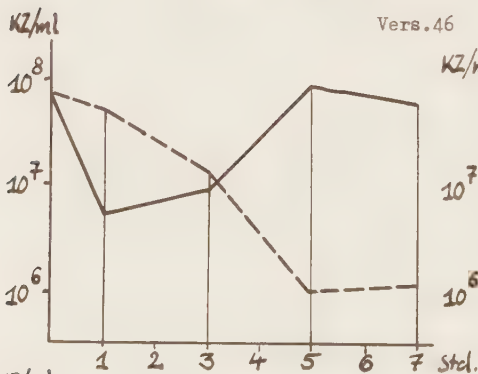
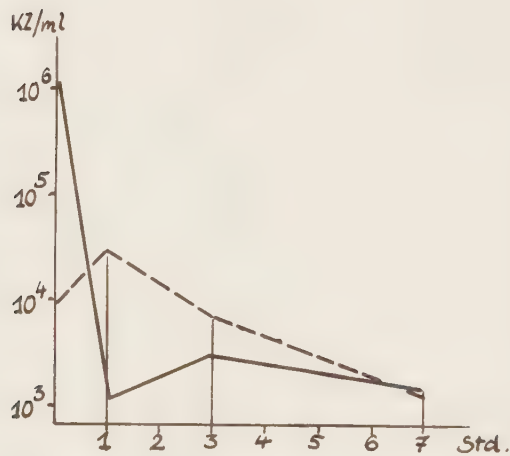
Restharnbildung als Folgezustand einer gehemmten Blasenentleerung (Prostata-Hypertrophie, Blasen-Lähmung, Cervix-Carcinom) oder eines vesico-ureteralen Refluxes (bei rezidivierenden Harnwegsinfekten, Anomalien der Uretermündung mit Störung des Ventilmechanismus usw.).

Wir haben die Diagnostik einer Restharnbildung bei den Patienten wegen des Risikos einer Katheterisierung (2,6,12, 20,23,36,50) nicht durchgeführt.

Eine Verunreinigung des Urins als Ursache des beschriebenen Kurvenverlaufes ist hier unwahrscheinlich, da ja der höchste Keimgehalt unmittelbar nach dem einmaligen Waschen auftrat.

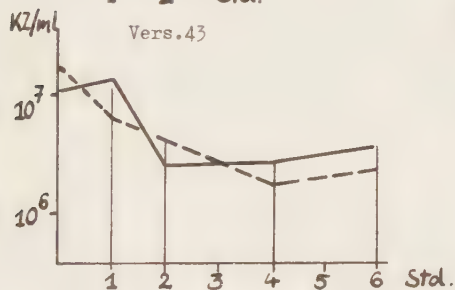
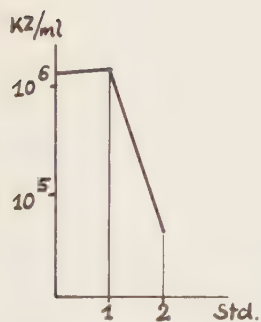
Ganz unterschiedlich verhalten sich in dieser Gruppe die Keimzahl-Kurven bei normaler Diurese. Während bei zwei Versuchen der Kurvenverlauf als infektbedingt zu deuten ist (Vers.29,38) und damit der klinischen Beurteilung entspricht, weist die Kurve der Versuche 30 und 34 entgegen der Anamnese auf eine Verunreinigung hin. Ein uncharakteristisches Kurvenbild zeigt Versuch 41.



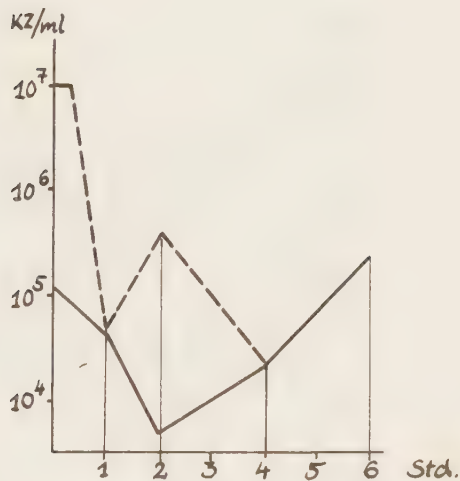


Vers.28

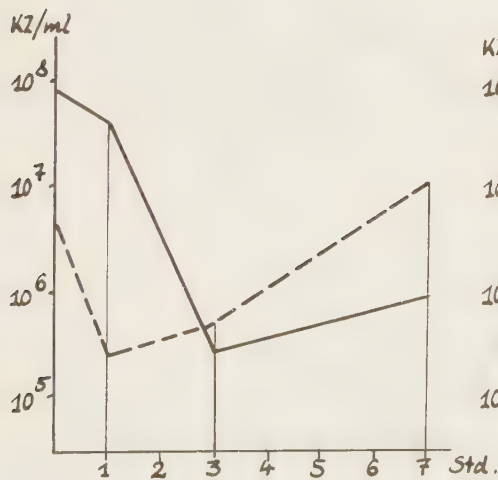
Vers.36



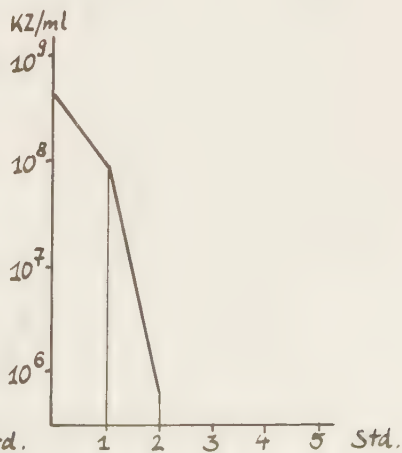
Vers.35



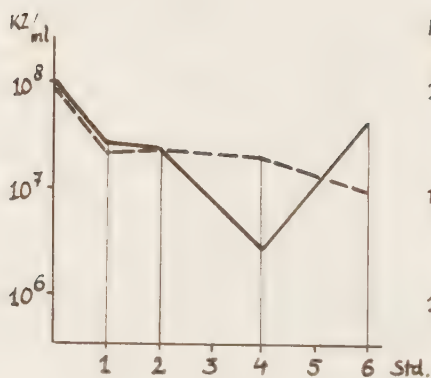
Vers.47



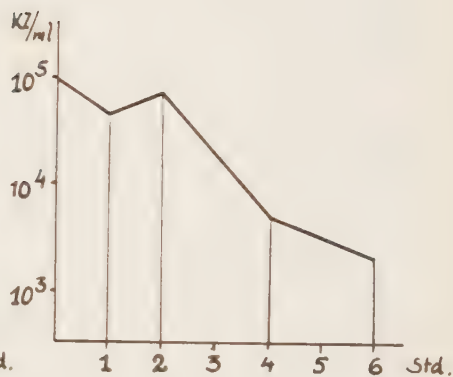
Vers.41



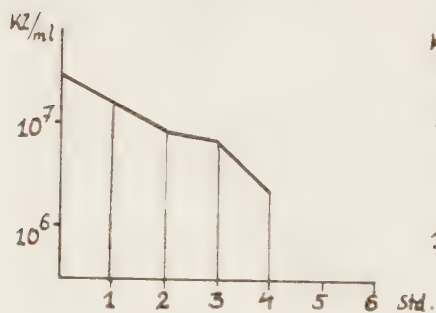
Vers.45



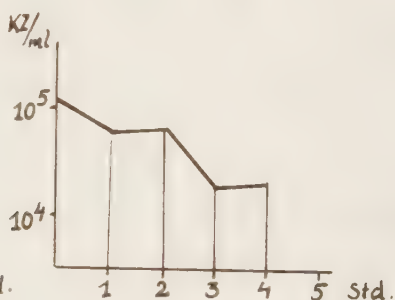
Vers. 38



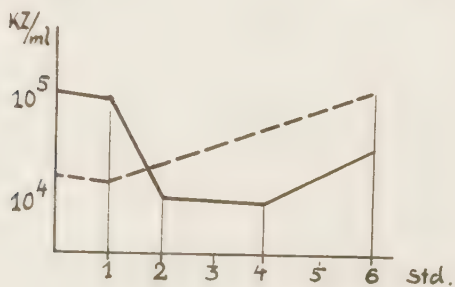
Vers. 33



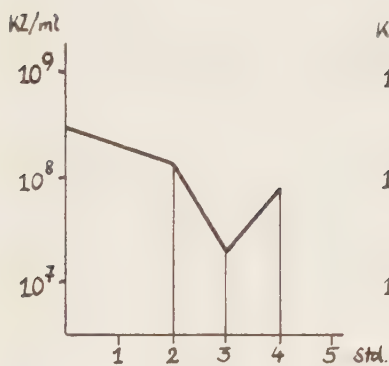
Vers. 35



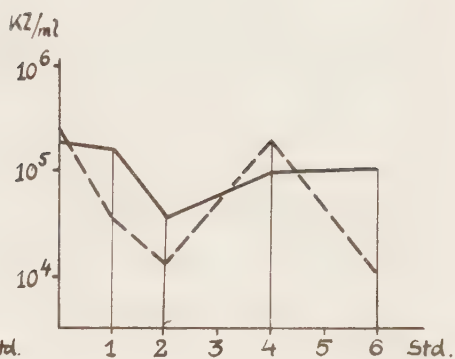
Vers. 42



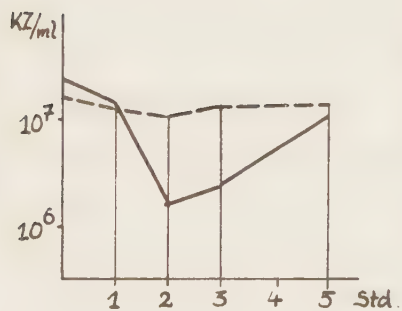
Vers. 44



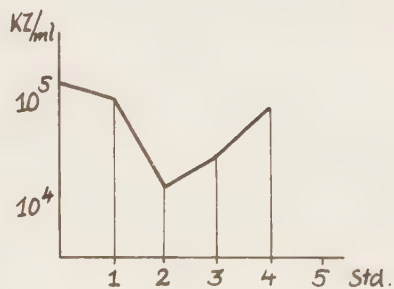
Vers. 27



Vers. 28



Vers. 30



Vers. 39

Die Versuchsergebnisse bei gesteigerter Diurese werden in Tabelle 7 a-c der klinischen Beurteilung gegenübergestellt. Bei insgesamt 30 Patienten veränderte sich die Bakteriurie nach unseren Vorstellungen im Sinne einer Kontaminationskurve. Dabei bestand jedoch nur bei 10 Patienten kein Hinweis auf eine PN, während 12 Patienten als klinisch positiv oder fraglich positiv beurteilt wurden. Vergleicht man aber andererseits die Ergebnisse der klinischen Beurteilung mit dem Einteilungsschema nach Kass, so findet man mit einer Ausnahme (Keimzahl $<10\ 000/\text{ml}$; PN +) in allen Fällen eine Übereinstimmung.

Untypische Kurvenverläufe wurden bei 13 Patienten gefunden. Davon erschien bei 10 Patienten ein PN gesichert, während bei 3 Patienten eine klinische Klärung nicht möglich war. Auch hier stimmt die Beurteilung mit dem Kass'schen Schema überein.

Einen nach unserer Meinung typischen Infektkurvenverlauf zeigten 10 Versuche. Dabei stimmten in 3 Fällen die klinische Symptomatik und der Kurvenverlauf nicht überein, während nach dem Kass'schen Einteilungsschema nur 2 Fälle falsch eingeordnet wurden.

In Tabelle 8 sind diejenigen Versuche zusammenfassend dargestellt, die am zweiten Versuchstag, jedoch ohne Flüssigkeitsbelastung durchgeführt wurden. Auch diese teilten wir nach den drei typischen Kurvenverlauf-Bildern ein. Wie oben schon beschrieben wurde, ließen sich diese Versuche nicht

Kurvenbild	Keimzahl- gruppe	Anzahl der Versuche	Klinische Beurteilung				
			0	1 0	1 -	+	?
Konfirmations- kurven	a	11	5	1	-	1	-
	b	12	2	2	2	1	4
	c	7	-	-	1	6	-
	a+b+c	30	7	3	3	8	4

Tab. 7a

Kurvenbild	Keimzahl- gruppe	Anzahl der Versuche	Klinische Beurteilung				
			0	1 0	1 +	+	?
untypische kurven	a	-	-	-	-	-	-
	b	1	-	-	-	-	1
	c	11	-	-	-	9	2
	a+b+c	12	-	-	-	10	3

Tab. 7b

Kurvenbild	Keimzahl- gruppe	Anzahl der Versuche	Klinische Beurteilung				
			0	1 0	1 +	+	?
Harnwegs- infekt- kurven	a	1	-	-	-	1	-
	b	3	2	-	-	1	-
	c	6	1	-	-	4	-
	a+b+c	10	3	-	-	6	-

Tab. 7c

Kurvenbild	Anzahl der Versuche	Kurvenbild- Überein- stimmung (1.u.2. Tag)	Klinische Beurteilung				
			Ø	? Ø	? +	+	?
Kontaminati- onskurven	7	4	5	-	-	2	-
Untypische Kurvenbilder	5	-	-	-	1	4	-
Infektkurven	6	2	1	-	-	5	-

Tab.8

Ø = negativ; ? Ø = fraglich negativ

+ = positiv; ? + = fraglich positiv

in allen Fällen an den ersten Versuchstag anschließen. Daher ist hier vorwiegend ein Vergleich der Ergebnisse beider Versuchstage von Interesse, weniger eine isolierte Bewertung.

Entsprechend einer Kontaminationskurve änderte sich die Bakteriurie in 7 Versuchen. In 4 Fällen entsprach der Verlauf dem Ergebnissen des Vortages. Für eine PN ergab sich anhand der klinischen Beurteilung in 5 Fällen kein Anhalt. In der Gruppe der Infektkurven stimmten von 6 durchgeführten Versuchen nur 2 an beiden Tagen überein. In 5 Fällen galt eine PN als gesichert.

IV. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Obwohl die Ergebnisse schon im Rahmen der Auswertung der Versuche diskutiert wurden, soll hier noch einmal eine zusammenfassende Beurteilung unternommen werden. Das Ziel der Untersuchung bestand darin, ein weiteres diagnostisches Kriterium für solche Erkrankungsfälle zu erarbeiten, bei denen über die Herkunft der Bakterien mit den bisher üblichen Untersuchungsmethoden eine klare Aussage nicht gemacht werden konnte. Zu solchen diagnostisch schwer abgrenzbaren Fällen zählen einerseits die chronische PN, die sog. Restbakteriurie, wie wir sie häufig nach der antibiotischen Therapie eines Harnwegsinfektes sehen (27,31,46) und solche vor allem hämatogene Pyelonephritiden, bei denen das infektiöse Geschehen nur vereinzelt mit dem System der ableitenden Harnwege in Verbindung steht. Gerade diese folgenschweren Erkrankungen werden auf Grund der ihnen eigenen geringen Bakteriurie in der routinemäßigen Keimzahlbestimmung oftmals nicht erfaßt.

Ebenso gelingt es nicht immer, bei fraglich signifikanten Ergebnissen durch Wiederholung der Keimzahlbestimmung ein eindeutiges Ergebnis zu erzielen, wenn auch durch eine Kontrolluntersuchung die Anzahl der unklaren Bakteriurien reduziert werden kann (8,14,16,22). So blieb auch die Signifikanz in 5 unserer Versuche bei der Kontrolluntersuchung fraglich.

Andererseits beobachteten wir in einigen Fällen, daß am Tage nach einer massiven Bakteriurie steriler bzw. keim-
armer Urin gelassen wurde, ohne daß in der Zwischenzeit
eine Antibiotika-Therapie begonnen wurde.

Wir überprüften daher anhand einer Untersuchungsreihe, in
der die Keimzahlen verschiedener Portionen einer Miktio-
n vergleichend bestimmt wurden, Aussagewert und Zuverlässig-
keit der bisherigen Routinemethode, der Keimzahlbestimmung
aus dem Mittelstrahl des Morgenurins.

Versuch I :

1. Innerhalb ein und derselben Miktio n unterliegt der Grad
der Bakteriurie Schwankungen.
2. Eindeutige und fraglich signifikante Ergebnisse treten
zwar innerhalb einer Miktio n auf, eindeutig negative und
eindeutig positive Keimzählbefunde wurden jedoch nie ge-
meinsam in einem Versuch nachgewiesen.
3. Auf Grund des Kurvenverlaufes sollte das Auffangen einer
Mittelstrahl-Urinprobe möglichst spät, jedoch nicht gegen
Ende der Miktio n erfolgen.
4. Typische Kurven wurden bei der Änderung der Bakteriurie
während einer Miktio n für Kontamination und Harnwegsinfekt
nicht beobachtet.
5. Mit diesen Ergebnissen wurde bestätigt, daß die selbstän-
dige Durchführung der Mittelstrahltechnik durch den Pa-
tienten keinen Nachteil gegenüber der psychisch belas-
tenden assistierten Urinnahme aufweist.

Versuch II :

1. Für die Änderung der Bakteriurie nach festgesetzten Zeiträumen konnten für kontamination bzw. Harnwegsinfekt typische Kurvenverläufe aufgezeigt werden.
2. Diese wurden sowohl unter gesteigerter, als auch unter normaler Diurese beobachtet.
3. Wenn auch der Kurvenverlauf bei normaler Diurese besser mit der klinischen Beurteilung korreliert als unter Flüssigkeitsbelastung, ist die Übereinstimmung in beiden Versuchen nicht signifikant.

Wir haben in den beschriebenen Untersuchungen versucht, solche Faktoren, die den Keimgehalt des Urins entscheidend beeinflussen, bis zu einem für den Patienten akzeptablen Grad zu standardisieren: Die Blasen-Verweildauer des Morgenurins betrug mindestens das 3-fache der der nächsten Miktion vorausgehenden Zeit. Die folgenden Miktionen erfolgten nach festgesetzter Zeit, so daß die Vermehrungsrate der Bakterien kalkulierbar war.

Durch die ausschließliche Reinigung mit Wasser und Seife, der sich die Patienten nur vor Beginn des Versuches unterzogen, konnte einer Verfälschung des Urinkeimgehaltes durch Anwesenheit von Desinfektionsmittel (31) oder unterschiedliche Gründlichkeit begegnet werden. Zu dem gleichen Zweck wurde der Urin sowohl in ein geeignetes steriles Gefäß gelassen, aus dem er unmittelbar weiter verarbeitet wurde, als auch dadurch, daß die Patienten den Urin selbständig

in den Kühlschrank stellten und damit eine zeitliche Verzögerung durch das Hilfspersonal vermieden werden konnte. Durch die Untersuchung des Keimgehaltes im Gußplattenverfahren, das als exakteste Methode gilt (4,20, 27,46), konnten wir die Fehlerbreite der Bestimmungen einschränken.

Neben der weitgehenden technischen Standardisierung der Methodik konnten wir jedoch wesentliche Faktoren, die den Keimgehalt der Urinproben verändern können, nicht vereinheitlichen. Hierzu zählen vor allem solche Einflüsse, die auf Grund der physiologischen Schwankungsbreite weder im voraus berechnet werden, noch ohne übertriebenen technischen Aufwand bestimmt werden konnten. Genannt seien hier nicht nur die physiologischen und pathologischen Schwankungen der Urinverdünnung selbst sowie der Teilungsrate der Bakterien, sondern auch die Geschwindigkeit des Urinflusses in den Nierentubulie, dem Nierenbecken und den Ureteren, die zu unterschiedlicher Vehemenz der Keimabschwemmung führt. Wie schon erwähnt führt auch eine Restharnmenge zu einer stärkeren Bakteriurie, als dem Keimgehalt des Nierenbeckenurins entspricht. Daneben stellt sich hier das gleiche Problem, das auch innerhalb der Kass'schen Einteilungsgruppen zu einer falschen Beurteilung führen kann, der Erkennung einer Restbakteriurie innerhalb einer nicht signifikanten Keimzahlgruppe. Dieses Phänomen wurde zwar als Ursache eines späten Keimzahlabfalles diskutiert, konnte aber in dieser Versuchsreihe nur vermutet werden.

Insgesamt darf angenommen werden, daß das Zusammenwirken der aufgeführten Störfaktoren für die häufige Divergenz zwischen klinischer Beurteilung und Interpretation des Kurvenverlaufes verantwortlich gemacht werden muß. Da sich die Durchführung der beschriebenen Versuche nicht in vollem Umfange standardisieren läßt, andererseits in der klinischen Beurteilung keine absolute Bezugsgröße zur Verfügung steht, ergeben sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine wesentlichen Vorteile der dargestellten Untersuchungstechnik gegenüber den bisher geübten diagnostischen Methoden.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BEESON, P.: Yale J. Biol. & Med. 28:81 (1955)
2. BEESON, P.: Am. J. Med. 24:1 (1958)
3. BOSHELL, B.R.; MAC LAKEN, J.; METCALFE, J.: Surg. Gynec. Obstet. 114:583 (1962)
4. BRADLEY, J.M.; LITTLE, P.J.: Brit. Med. J. 2:361 (1963)
5. BRUMFITT, W.; PERCIVAL, A.: Brit. J. Clin. Prac. 16:253 (1962)
6. BRUMFITT, W.; DAVIES, B.J.; ROSSER, E.J.:
Lancet 2:1059 (1961)
7. CATTELL, W.R.; LEFFORD, M.J.: Brit. Med. J. 1:97 (1963)
8. COHEN, S.N.; KASS, E.H.: New Engl. J. Med. 277:176 (1967)
9. EFFERSØE, P.; JENSEN, E.: Lancet 1:1342 (1963)
10. EFFERSØE, P.; JENSEN, K.; ROSENBECK-HANSEN, J.:
Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 16:98 (1964)
11. GUTTMANN, D.; STOKES, E.J.: Brit. Med. J. 1:1384 (1963)
12. GUZE, L.B.; BEESON, P.B.: New Engl. J. Med. 255:474 (1956)
13. HELMHOLZ, H.F.; MILLEKEN, F.: Am. J. Dis. Child. 23:309 (1922)
14. HINKLE, N.H.; PARTIN, J.C.; WEST, C.D.: Am. J. Dis. Child.
100:333 (1960)
15. HIRSCH, H.A.; BLAY, E.: Münch. Med. Wschr. 107:384 (1965)
16. HIRSCH, H.A.: in LOSSE/KIENITZ: Die Pyelonephritis
S.301, Thieme-Verlag Stuttgart (1966)
17. JACKSON, G.G.; DALLENBACH, F.D.; KIPNIS, G.P.: M.C.in.
North America 39:297 (1955)
18. JACKSON, G.G.; GRIEBLE, H.G.; KNUDSEN, K.B.: J. Am. Med. Ass.
166:14 (1958)
19. KAITZ, A.L.; WILLIAMS, E.J.: New Engl. J. Med. 262:425 (1960)
20. KASS, E.H.: Am. J. Med. 18:764 (1955)
21. KASS, E.H.: Trans. Ass. Am. Phys. 69:56 (1956)

22. KASS, E.H.: Arch.Int.Med. 100:709 (1957)
23. KLEEMAN, C.R.; HEWITT, W.L.; GUZE, L.B.: Medicine
39:3 (1960)
24. KUNIN, C.M.; SOUTHWALL, L.; PAQUIN, A.J.: New Engl.J.Med.
263:817 (1960)
25. KUNIN, C.M.: New Engl.J.Med. 265:589 (1961)
26. LEATHER, H.M.; HUTCHINGS, M.T.: Lancet 2:654 (1960)
27. LINNEWER F.: Dtsche.Med.Wschr. 82:438 (1957)
28. LINNEWER F.: Z.Kinderheilk. 81:567 (1958)
29. LINZENMEIER, G.: Dtsche.Med.Wschr. 90:1143 (1965)
30. LÜDERS, D.: Mschr.Kinderheilk. 109:526 (1961)
31. LÜDERS, D.: in LOSSE/KIENITZ: Die Pyelonephritis, Thieme-
Verlag, Stuttgart S.97 (1966)
32. LYSTAD, A.; GARBORG, O.: Acta paediatr.(Uppsala) 52:127
(1963)
33. MAC DONALD, R.A.; LEVITIN, H.; MILLER, L.; KASS, E.H.:
New Engl.J.Med. 256:915 (1957)
34. MAC GEACHIE, J.; KENNEDY, A.C.: J.Clin.Path. 16:32 (1963)
35. MANSFIELD, J.S.; MALLORY, G.K.; ELLIS, I.B.: New Engl.
J.Med. 229:387 (1943)
36. MARPLE, C.D.: Ann.Int.Med. 14:2220 (1941)
37. MERRITT, A.D.; SANFORD, J.P.: J.Lab.Clin.Med. 52:463 (1958)
38. MONZON, O.T.; ORY, E.M.; DOBSON, H.L.; CARTER, E.;
YOW, E.M.: New Engl.J.Med. 259:764 (1958)
39. MUEHRKE, R.C.; KARK, R.M.; PIRANI, C.L.: New Engl.
J.Med. 253:537 (1955)
40. O'SULLIVAN, D.J.; FITZGERALD, M.G.; MEYNELL, M.; MALLORY,
J.M.: J.Clin.Path. 13:527 (1960)
41. PHILIP, V.B.: J.Med. 75:562 (1956)

42. PRYLES, C.V.; STEG, N.L.: Pediatrics 23:441 (1959)
43. KROGARD, P.; BILLINGS, C.; O'CONNOR, M.C.: J.Am.
Med.Ass. 148:165 (1952)
44. RILEY, H.D., JR.; KNIGHT, V.: Medicine 37:281 (1958)
45. RILEY, H.D.: Pediatr.Clin.N.Amer. 11:731 (1964)
46. RUPP, W.: Ärztl.Wschr. 14:113 (1959)
47. SANFORD, J.P.; FAVOUR, C.B.; MAO, H.F.; HARRISON, H.J.:
Am.J.Med. 20:88 (1956)
48. TURNER, G.C.: Lancet 2:1062 (1961)
49. VERNEY, E.B.: Proc.Roy.Soc.(London) 135:25 (1947)
50. VIRTANEN, S.; OKSANEN, T.; PELTONEN, T.: Ann.Paediatr.
Fenn. 8:269 (1962)

Herrn Professor Dr.med. Werner Lang möchte
ich meinen besonderen Dank aussprechen für
die Überlassung des Themas sowie für sein
stets freundliches Entgegenkommen und für
seinen jederzeit gewährten Rat.

L e b e n s l a u f :

Am 26.12.42 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Adolf Freytag und seiner Ehefrau Erna, geb. Warnecke in Leverkusen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Städtischen Mädchengymnasiums in Leverkusen legte ich dort im Februar 62 die Reifeprüfung ab. Daran schloß sich meine Ausbildung als med.-techn. Assistentin am Naturwissenschaftlichen Technikum in Landau(Pfalz) an, wo ich im September 64 das staatliche Examen bestand. Nach einem halbjährigen Berufspraktikum an der I.Medicinischen Universitätsklinik München erhielt ich am 1.5.65 die staatliche Anerkennung.

Im Sommersemester 65 begann ich mein Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Dort legte ich nach dem Sommersemester 67 die ärztliche Vorprüfung ab. Bis auf das Sommersemester 68, in dem ich in Köln studierte, verbrachte ich mein klinisches Studium an der Universität München und legte dort am 16.12.70 die ärztliche Prüfung ab. Im September 69 heiratete ich Dr.med. Bernd Salfner. Nach meiner Tätigkeit als Medizinalassistentin (März 71 bis April 72) an der Medizinischen Klinik, der Chirurgischen Klinik und der Kinderklinik der Universität Köln wurde mir am 2.5.72 die Approbation als Arzt erteilt. Vom 1.Mai bis 15.Oktober war ich in der Kinderklinik der Universität Düsseldorf tätig. Seit 15.Oktober 72 arbeite ich am Institut für Immunbiologie der Medizinischen Universitätsklinik Köln, (Leiter: Prof.Dr.med.G.Uhlenbruck).

